

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Handwritten signature

EAJU



FR 99/1100

REC'D 27 MAY 1999
WIPO PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 14 JAN. 1999

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Handwritten signature of Martine Planche

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

Réservé à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES

12 MAI 1998

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

98 05957 -

DÉPARTEMENT DE DÉPÔT

DATE DE DÉPÔT

12 MAI 1998

1

NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉEADIR ET COMPAGNIE
1 rue Carle Hébert
92415 COURBEVOIE CEDEX
FRANCEn° du pouvoir permanent 24203 références du correspondant 01.46.41.60.00
date

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

☒ brevet d'invention☐ demande divisionnaire☒ demande initiale☐ certificat d'utilité☐ transformation d'une demande
de brevet européen☒ brevet d'invention☐ certificat d'utilité n°

Établissement du rapport de recherche

☐ différé ☐ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance

☐ oui ☐ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

NOUVEAUX COMPOSES CYCLIQUES SUBSTITUES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

3 DEMANDEUR (S)

n° SIREN

code APE-NAF

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

ADIR ET COMPAGNIE

Forme juridique

Nationalité (s) FRANCAISE

Pays

Adresse (s) complète (s)

1 rue Carle Hébert
92415 COURBEVOIE CEDEX

FRANCE

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre ☐

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs

☐ oui☒ non

Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES

☐ requise pour la 1ère fois☐ requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE

pays d'origine

numéro

date de dépôt

nature de la demande

7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n°

date

n°

date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

(nom et qualité du signataire - n° d'inscription)

Catherine RUEHM-CAUBERE
Ingénieur Brevets

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION

SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

DIVISION ADMINISTRATIVE DES BREVETS

26bis, rue de Saint-Petersbourg

75800 Paris Cédex 08

Tél. : 01 53 04 53 04 - Télécopie : 01 42 93 59 30

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

9805557

TITRE DE L'INVENTION :

NOUVEAUX COMPOSÉS CYCLIQUES, LEUR PROCÉDÉ DE PRÉPARATION ET LES
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

LE(S) SOUSSIGNÉ(S)

ADIR ET COMPAGNIE
1 rue Carle Hébert
92415 COURBEVOIE CEDEX
FRANCE

DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

Daniel LESIEUR	20 rue de Verdun - 59147 GONDECOURT (France)
Frédérique KLUPSCH	6 rue Saint-Denis - 62640 MONTIGNY en GOHELLE (France)
Gérald GUILLAUMET	2 Impasse Nicolas Poussin - 45650 SAINT JEAN LE BLANC (France)
Marie-Claude VIAUD	51 rue de Bourgogne - 45000 ORLEANS (France)
Michel LANGLOIS	70 rue du Lycée - 92330 SCEAUX (France)
Caroline BENNEJEAN	39 rue de la République - 92220 CHARENTON LE PONT (France)
Pierre RENARD	50 avenue de Villeneuve l'Etang - 78000 VERSAILLES (France)
Philippe DELAGRANGE	52 avenue Victor Cresson - 92130 ISSY LES MOULINEAUX (France)

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

12 Mai 1998


Catherine KUEHM-CAUBERE
Ingénieur Brevets

DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS

PAGE(S) DE LA DESCRIPTION OU DES REVENDEICATIONS OU PLANCHE(S) DE DESSIN			R.M.*	DATE DE LA CORRESPONDANCE	TAMPON DATEUR DU CORRECTEUR
Modifiée(s)	Supprimée(s)	Ajoutée(s)			
129			X	23 sept 98	29 SEP. 1998 L A

Un changement apporté à la rédaction des revendications d'origine, sauf si celui-ci découle des dispositions de l'article R.612-36 du code de la Propriété Intellectuelle, est signalé par la mention «R.M.» (revendications modifiées).

La présente invention concerne de nouveaux dérivés cycliques substitués, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

On connaît, dans l'art antérieur, des amides indoliques thiosubstituées utiles en tant qu'agents anti-inflammatoires (EP 624575, EP 535923), en tant qu'antagonistes de la libération de gonadotropine (WO 9721703), en tant qu'antagonistes 5HT-2B ou 2C (WO 9602537), ou en tant qu'intermédiaires de synthèse (Akad. Nauk Gruz., 1991, 141 (3), pp. 545-8 ; Pept. Chem., 1993, 31, pp. 33-6, J. Pharm. Sci., 1973, 62 (8), pp. 1374-5).

Des composés benzo[b]thiophéniques ont également été décrits en tant qu'agents anti-inflammatoires (US 5350748, US 5068248) ou anticancéreux (Heterocycles, 1985, 23 (5), pp. 1173-80).

Les composés de la présente invention sont nouveaux et présentent des caractéristiques pharmacologiques très intéressantes concernant les récepteurs mélatoninergiques.

De nombreuses études ont mis en évidence ces dix dernières années le rôle capital de la mélatonine (N-acétyl-5-méthoxytryptamine) dans de nombreux phénomènes physiopathologiques ainsi que dans le contrôle du rythme circadien. Toutefois, elle possède un temps de demi-vie assez faible dû à une rapide métabolisation. Il est donc très intéressant de pouvoir mettre à la disposition du clinicien des analogues de la mélatonine, métaboliquement plus stables et présentant un caractère agoniste ou antagoniste, dont on peut attendre un effet thérapeutique supérieur à celui de l'hormone elle-même.

Outre leur action bénéfique sur les troubles du rythme circadien (J. Neurosurg. 1985, 63, pp 321-341) et du sommeil (Psychopharmacology, 1990, 100, pp 222-226), les ligands du système mélatoninergique possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques sur le système nerveux central, notamment anxiolytiques et antipsychotiques (Neuropharmacology of Pineal Secretions, 1990, 8 (3-4), pp 264-272) et analgésiques (Pharmacopsychiat., 1987, 20, pp 222-223) ainsi que pour le traitement des maladies de Parkinson (J. Neurosurg. 1985, 63, pp 321-341) et d'Alzheimer (Brain Research, 1990, 528, pp 170-174). De même, ces composés ont montré une activité sur certains cancers (Melatonin - Clinical Perspectives, Oxford University Press, 1988, pp 164-165), sur l'ovulation (Science 1987, 227, pp 714-720), sur le

diabète (Clinical Endocrinology, 1986, 24, pp 359-364), et dans le traitement de l'obésité (International Journal of Eating Disorders, 1996, 20 (4), pp 443-446).

Ces différents effets s'exercent par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques de la mélatonine. Des études de biologie moléculaire ont montré l'existence de plusieurs sous-types réceptoriels pouvant lier cette hormone (Trends Pharmacol. Sci., 1995, 16, p 50 ; WO 97.04094). Certains de ces récepteurs ont pu être localisés et caractérisés pour différentes espèces, dont les mammifères. Afin de pouvoir mieux comprendre les fonctions physiologiques de ces récepteurs, il est d'un grand intérêt de disposer de ligands spécifiques. De plus, de tels composés, en interagissant sélectivement avec l'un ou l'autre de ces récepteurs, peuvent être pour le clinicien d'excellents médicaments pour le traitement des pathologies liées au système mélatoninergique, dont certaines ont été mentionnées précédemment.

Les composés de la présente invention outre leur nouveauté, montrent une très forte affinité pour les récepteurs de la mélatonine et/ou une sélectivité pour l'un ou l'autre des sous-types réceptoriels mélatoninergiques.

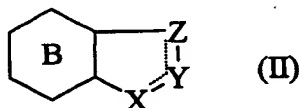
La présente invention concerne plus particulièrement les composés de formule (I) :



dans laquelle :

♦ A représente :

— un système cyclique de formule (II) :



où • X représente un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, ou un groupement CH_q (où q vaut 0, 1 ou 2), ou NR_0 (dans lequel R_0 représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle ou aryle alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié),

• Y représente un atome d'azote ou un groupement CH_q (où q vaut 0, 1 ou 2),

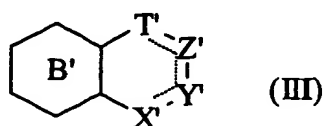
• Z représente un atome d'azote ou un groupement CH_q (où q vaut 0, 1 ou 2),

X, Y et Z ne pouvant représenter simultanément trois hétéroatomes,

- B représente un noyau benzénique ou pyridinique,
- la représentation signifie que les liaisons peuvent être simples ou doubles étant entendu que la valence des atomes est respectée,

5 dans lequel R substitue le cycle B et R' substitue le cycle contenant les groupements X, Y et Z, ou R et R' substituent le cycle B,

— un système cyclique de formule (III) :



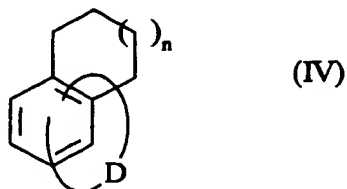
- 10 où
- X' représente un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupement CH_q (où q vaut 0, 1 ou 2),
 - Y' représente un groupement CH_q (où q vaut 0, 1 ou 2), ou NR_0 où R_0 est tel que défini précédemment,
 - Z' représente un groupement CH_q (où q vaut 0, 1 ou 2), ou NR_0 où R_0 est tel que défini précédemment,
 - 15 • T' représente un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupement CH_q (où q vaut 0, 1 ou 2),

étant entendu que lorsque Y' ou Z' représentent un hétéroatome, les trois autres variables ((X', Z', T') et (X', Y', T')) respectivement) ne peuvent représenter un hétéroatome,

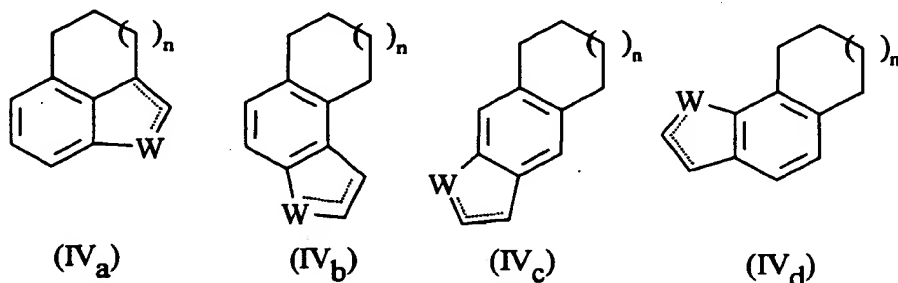
- 20
- la représentation a la même signification que précédemment,
 - B' représente :
 - * un noyau benzénique,
 - * un noyau naphthalénique lorsque X', Y', Z' et T' ne représentent pas simultanément un groupement CH_q (où q vaut 0, 1 ou 2),
 - * ou un noyau pyridinique lorsque X' et T' représentent simultanément un groupement CH_q (où q vaut 0, 1 ou 2),

dans lequel R substitue le cycle B' et R' substitue le cycle contenant les groupements X', Y', Z' et T', ou R et R' substituent le cycle B',

— un système cyclique de formule (IV) :



5 représentant les systèmes cycliques (IV_{a-d}) :



- où
- n est un entier tel que $0 \leq n \leq 3$,
 - W représente un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, ou un groupement $(CH_q)_p$ (où q vaut 0, 1 ou 2, et p vaut 1 ou 2), ou NR_0 où R_0 tel que défini précédemment,
 - la représentation a la même signification que précédemment,

10 dans lequel R' substitue le cycle et R substitue l'un ou l'autre des deux autres cycles,

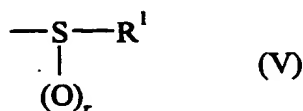
— ou un groupement biphenyle dans lequel R substitue un des cycles benzéniques et R' substitue l'autre, ou R et R' substituent le même cycle benzénique,

15 étant entendu que les systèmes cycliques de formules (II), (III) et (IV) et le groupement biphenyle peuvent être substitués ou non (en plus des substituants R et R') par 1 à 6 radicaux, identiques ou différents, choisis parmi R_{α} , OR_{α} , COR_{α} , $COOR_{\alpha}$, $OCOR_{\alpha}$, $NR_{\alpha}R'_{\alpha}$, $NR_{\alpha}COR'_{\alpha}$, $CONR_{\alpha}R'_{\alpha}$, cyano, nitro, SR_{α} , $S(O)R_{\alpha}$, SO_2R_{α} , CSR_{α} , $NR_{\alpha}CSR'_{\alpha}$, $CSNR_{\alpha}R'_{\alpha}$, $NR_{\alpha}CONR'_{\alpha}R''_{\alpha}$, $NR_{\alpha}CSNR'_{\alpha}R''_{\alpha}$, OSO_2CF_3 ou atomes d'halogène,

où R_a , R'_a et R''_a identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non, alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non, alkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C_3-C_8) substitué ou non, cycloalkyle (C_3-C_8) alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non, cycloalkényle (C_3-C_8) substitué ou non, cycloalkényle (C_3-C_8) alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hétérocycloalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non, hétérocycloalkényle substitué ou non, hétérocycloalkylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non, ou hétérocycloalkényl alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non, ou les deux groupements R_a et R'_a (ou R'_a et R''_a) forment avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique contenant 5 à 10 chaînons et pouvant comporter, en plus de l'atome d'azote par lequel il est relié, un à trois hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote,

♦ R représente :

— un groupement de formule (V) :



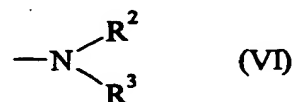
où • r est un entier tel que $0 \leq r \leq 2$,

• R^1 représente un atome d'halogène, un groupement R_a , OR_a , COR_a , $COOR_a$ ou $NR_aR'_a$,

où R_a et R'_a ont la même définition que précédemment,

étant entendu que R ne peut représenter un groupement SO_3H ,

— un groupement de formule (VI) :



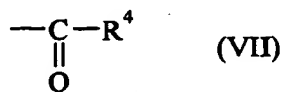
où • R^2 représente un groupement R_a dans lequel R_a est tel que défini précédemment,

• R^3 représente un groupement R'_a , COR'_a , CSR'_a , $CONR'_aR''_a$ ou $CSNR'_aR''_a$, $COOR'_a$, $CSOR'_a$, dans lesquels R'_a et R''_a identiques ou différents, ont la même définition que

précédemment et peuvent également former, avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique tel que défini précédemment,

ou R² et R³ forment, avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique contenant 5 à 10 chaînons pouvant comporter, en plus de l'atome d'azote, un à trois hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote,

— un groupement de formule (VII) :

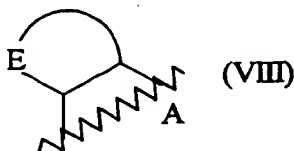


où • Q représente un atome de soufre ou d'oxygène,

• R⁴ représente un groupement NR_aR'_a ou OR_a où R_a et R'_a sont tels que définis précédemment,

— ou forme avec deux atomes de carbone adjacents de la structure cyclique A qui le porte, lorsque A représente un système cyclique de formule (II) ou (III) ou un groupement biphenyle,

un cycle de formule (VIII) :



où E représente un groupement

$$\begin{array}{c} (\text{O})_r \\ | \\ \text{---S---} \end{array}, \text{---S---} \begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \text{---}, \text{---S---} \begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \text{---O---}, \text{---S---} \begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{R}_a \end{array} \text{---}$$

$$\begin{array}{c} \text{R}_a \\ | \\ \text{---N---} \end{array}, \begin{array}{c} \text{R}_a \\ | \\ \text{---N---} \end{array} \begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{Q} \end{array} \text{---}, \begin{array}{c} \text{R}_a \\ | \\ \text{---N---} \end{array} \begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{Q} \end{array} \text{---O---R}'_a, \begin{array}{c} \text{R}_a \\ | \\ \text{---N---} \end{array} \begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{Q} \end{array} \text{---} \begin{array}{c} \text{R}'_a \\ | \\ \text{N---} \end{array}, \begin{array}{c} \text{R}_a \\ | \\ \text{---C---} \end{array} \begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{R}_a \end{array} \text{---} \quad \text{ou}$$

$$\begin{array}{c} \text{---C---O---} \\ \parallel \\ \text{Q} \end{array} \quad \text{dans lesquels } r, Q, R_a \text{ et } R'_a (\text{identiques ou différents}) \text{ sont tels que}$$

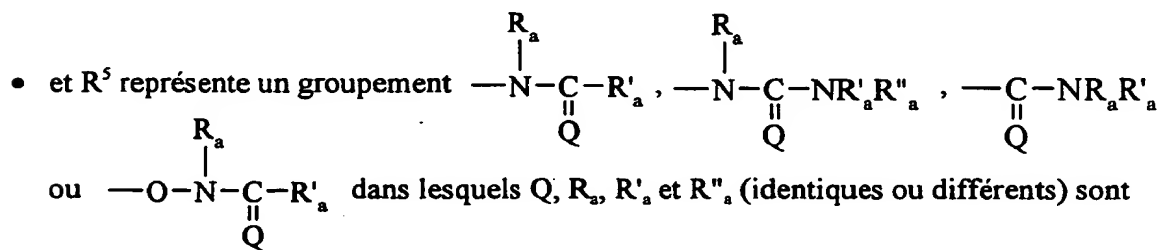
définis précédemment,

le cycle formé contenant de 5 à 7 atomes et pouvant contenir 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, soufre et oxygène, une ou plusieurs insaturations, et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi R_a , OR_a , COR_a , $COOR_a$, $OCOR_a$, $NR_aR'_a$, $NR_aCOR'_a$, $CONR_aR'_a$, cyano, SR_a , $S(O)R_a$, SO_2R_a , CSR_a , $NR_aCSR'_a$, $CSNR_aR'_a$, $NR_aCONR'_aR''_a$, $NR_aCSNR'_aR''_a$ ou atomes d'halogène, où R_a , R'_a et R''_a , identiques ou différents ont la même définition que précédemment et R_a et R'_a (ou R'_a et R''_a) peuvent également former, avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique tel que défini précédemment,

♦ et R' représente un groupement de formule (IX) :



où • G représente une chaîne alkylène $-(CH_2)_t-$ (dans laquelle q vaut 0, 1 ou 2 et t est un entier tel que $0 \leq t \leq 4$), éventuellement substituée par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi R_a , OR_a , $COOR_a$, COR_a (dans lesquels R_a est tel que défini précédemment) ou atomes d'halogène,



définis de la même façon que précédemment, R_a et R'_a (ou R'_a et R''_a) pouvant former avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique tel que défini précédemment,

étant entendu que :

— par "hétérocycloalkyle" on entend tout groupement saturé mono ou polycyclique contenant de 5 à 10 atomes contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène ou soufre,

— par "hétérocycloalkényle" on entend tout groupement mono ou polycyclique non aromatique contenant une ou plusieurs insaturations, contenant de 5 à 10 atomes et pouvant contenir 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène ou soufre,

5 — le terme "substitué" affecté aux expressions "alkyle", "alkényle", "alkynyle", signifie que ces groupements sont substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire, ramifié, amino ou atomes d'halogène,

10 — le terme "substitué" affecté aux expressions "cycloalkyle", "cycloalkylalkyle", "cycloalkényle", "cycloalkénylalkyle", "hétérocycloalkyle", "hétérocycloalkényle", "hétérocycloalkylalkyle", "hétérocycloalkénylalkyle", signifie que la partie cyclique de ces groupements est substituée par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, amino ou atomes d'halogène,

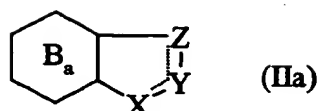
15 — par "aryle" on entend tout groupement aromatique mono ou polycyclique contenant 6 à 22 atomes de carbone, ainsi que le groupement biphenyle,

— par "hétéroaryle" on entend tout groupement aromatique mono ou polycyclique contenant de 5 à 10 atomes contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène ou soufre,

20 les groupements "aryle" et "hétéroaryle" pouvant être substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, cyano, nitro, amino ou atomes d'halogène,

étant entendu que :

25 — lorsque A représente un cycle de formule (IIa) :



dans laquelle X, Y, Z et la représentation ont la même signification que précédemment, B_a représente un noyau benzénique et R représente un groupement de formule (V), alors R' ne peut représenter un groupement G-R⁵ dans lequel G représente une liaison simple (t=0) et R⁵ représente un groupement -CONR_aR'_a où R_a et R'_a ont la même définition que précédemment,

— lorsque A représente un noyau naphthalène, et R représente un groupement de formule (V), alors R' ne peut représenter un groupement G-R⁵ dans lequel G représente une liaison simple (t=0) et R⁵ représente un groupement -NHCOR_b où R_b représente un groupement alkyle (C₁-C₄) ou phénol éventuellement substitué,

— lorsque A représente le 1-naphtol et R représente un groupement de formule (V), alors R' ne peut représenter un groupement G-R⁵ dans lequel G représente une liaison simple (t=0) et R⁵ représente un groupement -CONHR_c où R_c représente un groupement phényle éventuellement substitué,

— lorsque A représente un noyau tétrahydronaphtalène et R représente un groupement de formule (V), alors R' ne peut représenter un groupement G-R⁵ lequel G représente une liaison simple (t=0) et R⁵ représente un groupement -NR_aCOR_d où R_d représente un groupement cycloalkyle (C₃-C₈),

— lorsque A représente un noyau indole substitué en position 2 par un phényle éventuellement substitué, alors R⁵ ne peut représenter un groupement -NHCOR_e dans lequel R_e est un groupement contenant un hétérocycle mono ou bicyclique aromatique ou non,

— le composé de formule (I) ne peut représenter :

* le N-{2-[4-méthylthio]-1H-3-indolyl}éthyl}formamide

- * le N-[7-(aminosulfonyl)-1-naphthyl]acétamide
- * le 2-(acétylamino)-3-{7-[(2-hydroxyéthyl)thio]-1H-3-indolyl}propanamide
- * le 2-(acétylamino)-3-{2,7-di[(2-hydroxyéthyl)thio]-1H-3-indolyl}propanamide,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

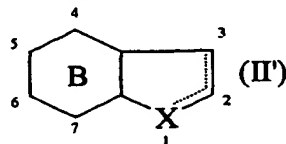
Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, méthanesulfonique, camphorique, oxalique, etc...

- 10 Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

Les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels A représente un système cyclique de formule (II) ou (III).

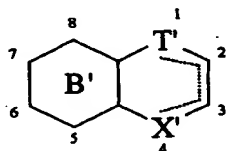
- 15 De façon avantageuse, l'invention concerne les composés pour lesquels A, non substitué ou substitué par un seul substituant (en plus de R et R') de préférence en position 2 (formule (II')) et

en position 3 (formule III'), représente un système cyclique de formule (II') :



dans laquelle B, X et la représentation ont la même signification que précédemment, comme par exemple benzothiophène, dihydrobenzothiophène, benzofurane, dihydrobenzofurane, indole, indoline, indane, indène, azaindole, thiénopyridine ou furopyridine,

- 20 ou de formule (III') :



dans laquelle B', T', X' et la représentation ont la même signification que précédemment, comme par exemple naphthalène, tétrahydronaphthalène, (thio)chromane, (dihydro)benzodioxine, (dihydro)benzoxathiine, (dihydro)benzochromène.

De façon encore plus avantageuse, l'invention concerne les composés pour lesquels A, de formule (II') ou (III') est substitué par R en positions 5 (formule II') et 7 (formule III') et par R' en position 3 (formule II') et 1 ou 2 (formule III').

5 Les substituants R préférés de l'invention sont ceux représentés par un groupement de formule (V), (VI) ou (VIII).

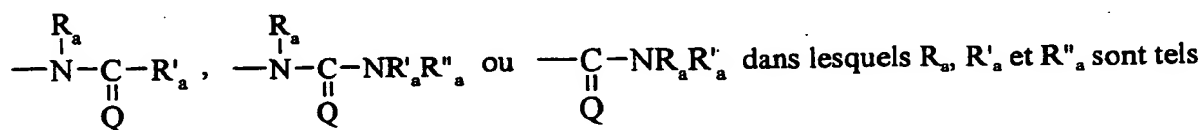
De façon plus avantageuse, les substituants R préférés de l'invention sont ceux représentés par un groupement de formule (V) (où r vaut 0 et R¹ représente un groupement R_a tel que défini précédemment), un groupement de formule (VI) (où R² et R³, identiques ou différents représentent un groupement R_a tel que défini précédemment),

10 ou un groupement de formule (VIII) où E représente un groupement $\begin{array}{c} \text{—S—} \\ | \\ (\text{O})_r \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{—N—} \\ | \\ \text{R}_a \end{array}$ dans lesquels r et R_a ont la même définition que précédemment.

De façon encore plus avantageuse, les substituants R préférés de l'invention sont ceux représentés par un groupement de formule (V) où r vaut 0 et R¹ représente un groupement alkyle, polyhalogénoalkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, cycloalkényle, cycloalkylalkyle, 15 cycloalkénylalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, ou hétéroarylalkyle, comme par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, secbutyle, tertbutyle, pentyle, isopentyle, hexyle, trifluorométhyle, vinyle, allyle, propargyle, phényle, naphtyle, benzyle, phénéthyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cyclohexényle, méthylcyclopropyle, éthylcyclopropyle, furyle, thiényle, pyridyle, furylméthyle, pyridylméthyle,

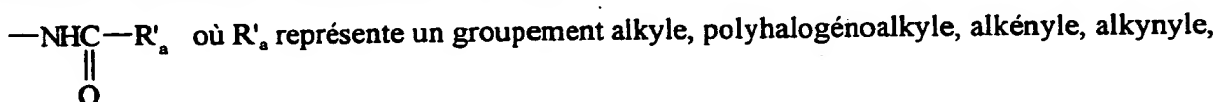
20 ou un groupement de formule (VI) où R² et R³ (identiques ou différents) représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, polyhalogénoalkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, comme par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, secbutyle, tertbutyle, pentyle, isopentyle, hexyle, trifluorométhyle, vinyle, allyle, propargyle, phényle, naphtyle, benzyle, phénéthyle, cyclopropyle, cyclobutyle, 25 cyclopentyle, cyclohexyle, cyclohexényle, méthylcyclopropyle, éthylcyclopropyle, furyle, thiényle, pyridyle, furylméthyle, pyridylméthyle, ou forment avec l'atome d'azote qui les porte un groupement piperazine, piperidine, morpholine ou thiomorpholine.

Les substituants R' préférés de l'invention sont ceux pour lesquels G représente une chaîne alkylène $-(CH_2)_t-$ non substituée ou substituée où t vaut 2 ou 3, et R^s représente un groupement



que définis précédemment.

- 5 De façon encore plus avantageuse, les substituants R' préférés de l'invention sont ceux pour lesquels G représente un groupement $-(CH_2)_t-$ où t vaut 2 ou 3, et R^s représente un groupement



- 10 cycloalkyle, cycloalkényle, cycloakylalkyle, cycloalkénylalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, comme par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, secbutyle, tertbutyle, pentyle, isopentyle, hexyle, trifluorométhyle, vinyle, allyle, propargyle, phényle, naphtyle, benzyle, phénéthyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cyclohexényle, méthylcyclopropyle, éthylcyclopropyle, furyle, thiényle, pyridyle, furylméthyle, pyridylméthyle,

ou G représente un groupement $-(CH_2)_3-$ et R^s représente un groupement $\begin{array}{c} -C-NHR_a \\ || \\ O \end{array}$ où R_a

- 15 représente un groupement alkyle, polyhalogénoalkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, cycloalkényle, cycloakylalkyle, cycloalkénylalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, comme par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, secbutyle, tertbutyle, pentyle, isopentyle, hexyle, trifluorométhyle, vinyle, allyle, propargyle, phényle, naphtyle, benzyle, phénéthyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, 20 cyclohexényle, méthylcyclopropyle, éthylcyclopropyle, furyle, thiényle, pyridyle, furylméthyle, pyridylméthyle.

Plus particulièrement, les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels A représente un système cyclique de formule (II) ou (III) et R représente un groupement de formule (V), (VI) ou (VIII).

- 25 Plus avantageusement, l'invention concerne les composés pour lesquels :

A représente un groupement de formule (II') ou (III') substitué en position 5 (formule II') et 7 (formule III') par R et en positions 3 (formule II') et 1 ou 2 (formule III') par R',

et R représente un groupement SR_a , $NR_aR'_a$ (où R_a et R'_a sont tels que définis précédemment), ou un groupement de formule (VIII) où E représente un groupement $\begin{array}{c} \text{—S—} \\ | \\ (\text{O})_r \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{—N—} \\ | \\ R_a \end{array}$ dans lesquels r et R_a ont la même signification que précédemment.

De façon encore plus avantageuse, les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels A représente un système cyclique de formule (II') ou (III') éventuellement substitué (en plus de R et R') par un substituant en position 2 (formule II') et en position 3 (formule III'), substitué en positions 5 (formule II') et 7 (formule III') par R et en positions 3 (formule II') et 1 ou 2 (formule III') par R',

R représente un groupement $-SR_a$, $NR_aR'_a$ (où R_a et R'_a sont définis comme précédemment), ou un groupement de formule (VIII) où E représente un groupement $\begin{array}{c} \text{—S—} \\ | \\ (\text{O})_r \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{—N—} \\ | \\ R_a \end{array}$ dans lesquels r et R_a ont la même signification que précédemment, et R' est tel que G représente une chaîne alkylène $-(CH_2)_t-$ non substituée ou substituée où t vaut

2 ou 3, et R^5 représente un groupement $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ \text{—N—C—R}'_a \\ || \\ Q \end{array}$, $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ \text{—N—C—NR}'_aR''_a \\ || \\ Q \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{—C—NR}'_aR''_a \\ || \\ Q \end{array}$

où R_a , R'_a et R''_a sont tels que définis précédemment.

Encore plus particulièrement, l'invention concerne les (dihydro)benzothiophène, (dihydro)benzofurane, indole, indoline, indène, indane, azaindole, thiéno ou furopyridine éventuellement substitués en position 2, et les dihydronaphtalène, tétrahydronaphtalène, naphtalène ou chromane éventuellement substitués en position 3,

substitués en 5 (7 respectivement) par un groupement $-SR_a$ ou $-NR_aR'_a$ où R_a et R'_a , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, polyhalogénoalkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, cycloalkényle, cycloalkylalkyle, cycloalkénylakyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, comme par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, secbutyle, tertbutyle, pentyle, isopentyle, hexyle, trifluorométhyle, vinyle, allyle, propargyle, phényle, naphtyle, benzyle, phén' thyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cyclohexényle, méthylcyclopropyle, éthylcyclopropyle, furyle,

thiényle, pyridyle, furylméthyle, pyridylméthyle, ou R_a et R'_a forment, avec l'atome d'azote qui les porte un groupement piperazine, piperidine, morpholine ou thiomorpholine,

et substitués en 3 (1 ou 2 respectivement) par un groupement $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$ où t vaut 2 ou 3 et R'_a représente un groupement alkyle, polyhalogénoalkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, cycloalkényle, cycloalkylalkyle, cycloalkénylalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, comme par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, secbutyle, tertbutyle, pentyle, isopentyle, hexyle, trifluorométhyle, vinyle, allyle, propargyle, phényle, naphtyle, benzyle, phénéthyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cyclohexényle, méthylcyclopropyle, éthyle cyclopropyle, furyle, thiényle, pyridyle, furylméthyle, pyridylméthyle.

Encore plus avantageusement, les composés préférés de l'invention sont des naphtalènes éventuellement substitués en position 3, substitués en 7 par un groupement thioalkyle comme par exemple thiométhyle, thioéthyle, thiopropyle, et substitués en 1 par un groupement $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$ où t vaut 2 ou 3 et R'_a représente un groupement alkyle, polyhalogénoalkyle, cycloalkyle comme par exemple méthyle, éthyle, propyle, trifluorométhyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle.

L'invention concerne tout particulièrement les composés de formule (I) qui sont les :

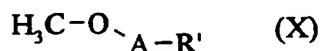
- * N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide
- * N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}butanamide
- * N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}-1-cyclopropanecarboxamide
- * N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2,2,2-trifluoroacétamide
- * N-Méthyl-N'-{2-[7-(méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}urée
- * N-{2-[3-Benzoyl-7-(méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide
- * N-{2-[3-Benzyl-7-(méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide
- * N-{2-[7-(Éthylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide
- * N-{2-[7-(Propylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide
- * N-[2-(7-Mercapto-1-naphtyl)éthyl]benzamide
- * N-{2-[7-(Allylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2-phénylacétamide
- * N-{2-[7-(Benzylthio)-1-naphtyl]éthyl}heptanamide
- * N-Méthyl-2-[7-(cyclopentylthio)-1-naphtyl]acétamide

- * N-Cyclohexyl-4-[7-(phénylthio)-1-naphtyl]butanamide
- * N-{2-[7-(Allylthio)-3-phényl-1-naphtyl]éthyl}acétamide

- * N-{2[7-(Benzylthio)-3-phényl-1-naphtyl]éthyl}acétamide
- * N-{2-[5-(2-Pyridylthio)benzo[*b*]furan-3-yl]éthyl}acétamide
- 5 * N-{[2-Benzyl-5-(3-buténylthio)benzo[*b*]thiophen-3-yl]méthyl}acétamide
- * N-{2-[1-Méthyl-2-Phényl-5-(propylthio)-*1H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide
- * N-{2-[5-(Allylthio)-2-benzylbenzo[*b*]furan-3-yl]éthyl}-1-cyclopropanecarboxamide
- * N-{2-[5-(Propylthio)-2-phénylbenzo[*b*]thiophèn-3-yl]éthyl}acétamide
- 10 * N-{[6-(Benzylthio)-2-phényl-2*H*-3-chroményl]méthyl}acétamide
- * N-{2-[5-(Isopentylthio)benzo[*b*]thiophèn-3-yl]éthyl}acrylamide
- * N-{3-[7-(1-Propénylthio)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl]propyl}acétamide
- * N-{[2-(2-Furylméthyl)-5-(2-propynylthio)benzo[*b*]furan-3-yl]méthyl}acétamide
- * N-[4-(Butylthio)-2,3-dihydro-*1H*-2-phénalényl]propanamide
- 15 * 10-{3-[(Cyclohexylcarbonyl)amino]propyl}-1-méthyl-3*H*-benzo[*f*]thiochromène-3-carboxylate d'éthyle
- * N-[3-(1-Oxo-2,3,7,8,9,10-hexahydro-*1H*-benzo[*f*]thiochromèn-10-yl)propyl]acétamide
- * N-[(2-Benzyl-8,9-dihydro-7*H*-thiéno[3,2-*f*]thiochromèn-1-yl)méthyl]acétamide
- * N-[2-(3*H*-Benzo[*f*]thiochromèn-10-yl)éthyl]-2-bromoacétamide
- 20 * N-[3-(7-Méthyl-7*H*-thiochroméno[6,5-*b*]furan-1-yl)propyl]acétamide
- * N-Méthyl-4-(8-hydroxy-7,7-diméthyl-7,8-dihydrothiéno[3',2':3,4]benzo[*f*]furan-1-yl)butanamide
- * N-{2-[7-Amino-3-(cyclopropylméthyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide
- * N-{2-[7-(Diéthylamino)-1-naphtyl]éthyl}-2-phénylacétamide
- 25 * N-{2-[7-(Hexylamino)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl]éthyl}acétamide
- * N-[(6-Morpholino-2-phényl-2*H*-3-chroményl)méthyl]acétamide
- * N-[2-(3-Benzyl-3*H*-benzo[*e*]indol-9-yl)propyl]-1-cyclohexanecarboxamide
- * N-[(2-Benzyl-6-éthyl-6,7-dihydrothiéno[3,2-*f*]quinolin-1-yl)méthyl]acétamide
- * 9-[2-(Phénylacétylamino)éthyl]-1-méthyl-3*H*-benzo[*e*]indole-2-carboxylate d'éthyle
- 30 * N-[2-(4-Méthyl-1,2,3,4-tétrahydro[*f*]quinolin-10-yl)éthyl]-2-phénylacétamide
- * N-[2-(1-Hydroxy-4-méthyl-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[*f*]quinolin-10-yl)éthyl]-2-phénylacétamide.

Les énantiomères, diastéréoisomères ainsi que les sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable des composés préférés de l'invention font partie intégrante de l'invention.

5 L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (X) :



10 dans laquelle A et R' sont tels que définis précédemment, que l'on soumet à une déméthylation en utilisant des agents classiques comme HBr, AlCl₃, AlBr₃, BBr₃ ou des systèmes binaires acides de Lewis/nucléophiles comme AlCl₃/PhCH₂SH, ou BBr₃/Me₂S par exemple, pour obtenir le composé de formule (XI) :

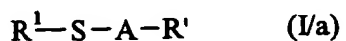


dans laquelle A et R' sont définis comme précédemment,

— sur lequel on condense, en présence d'acide trifluorométhane sulfonique, un thiol de formule (XII) :



dans laquelle R¹ est tel que défini précédemment, afin d'obtenir le composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



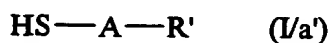
dans laquelle R¹, A et R' sont définis comme précédemment,

20 composé de formule (I/a) qui peut être obtenu, lorsque R¹ représente un groupement R_s défini comme précédemment, directement à partir du composé de formule (X) par action d'AlCl₃ et du thiol de formule (XIII) :



dans laquelle R_0 est défini comme précédemment,

composé de formule (I/a) qui peut être obtenu à partir du composé de formule (I/a'), cas particulier des composés de formule (I/a) :

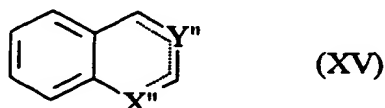


- 5 dans laquelle A et R' sont définis comme précédemment, mis en réaction en milieu basique avec un composé de formule (XIV) :



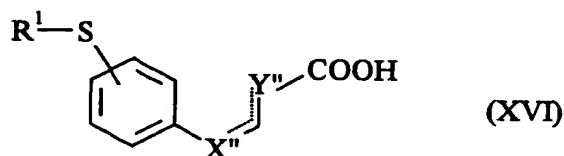
dans laquelle R'^1 peut représenter toute les valeurs de R' à l'exception de l'hydrogène et M représente un groupe partant comme un atome d'halogène par exemple,

- 10 composé de formule (I/a) pouvant être par ailleurs obtenu, lorsque A représente un système cyclique de formule (XV) :



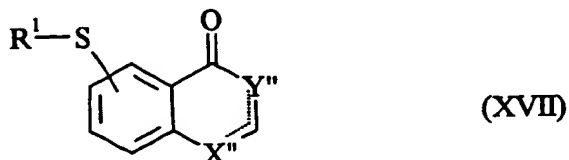
- 15 dans laquelle la représentation a la même signification que précédemment, X'' représente un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, ou un groupement NR_0 (dans lequel R_0 est tel que défini précédemment) ou CH_q (où q vaut 0, 1 ou 2), et Y'' représente un groupement CH_q (où q vaut 0, 1 ou 2), ou une liaison simple ou double,

à partir d'un composé de formule (XVI) :



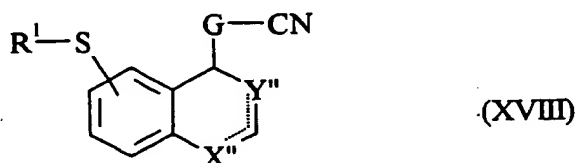
dans laquelle R^1 , X'' , Y'' et la représentation sont définis comme précédemment,

qui est cyclisé, en présence d'acide polyphosphorique pour conduire au composé de formule (XVII) :



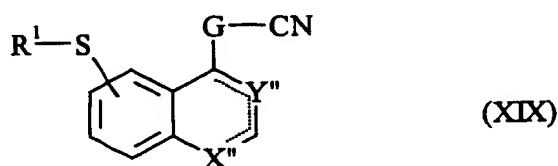
dans laquelle R¹, X'', Y'' et la représentation sont définis comme précédemment,

- 5 que l'on soumet à une réaction de Wittig puis à une réduction afin de conduire au composé de formule (XVIII) :



dans laquelle R¹, X'', Y'', G et la représentation sont définis comme précédemment,

qui peut être oxydé afin de conduire au composé de formule (XIX) :

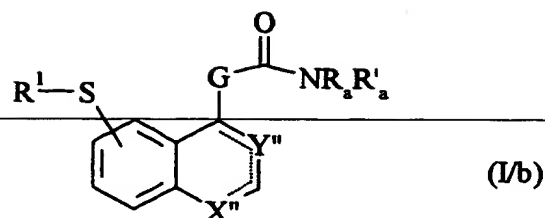


10

dans laquelle R¹, X'', Y'', G et la représentation ont la même définition que précédemment,

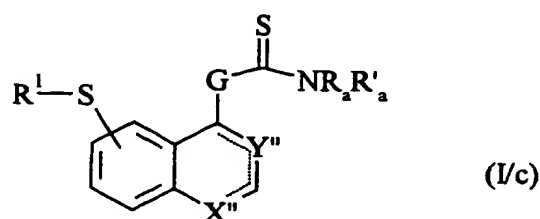
qui est :

- * soit hydrolysé en milieu acide ou basique puis soumis, après activation sous forme de chlorure d'acide ou en présence d'un agent de couplage, à l'action d'une amine HNR_aR', dans
- 15 laquelle R_a et R' sont définis comme précédemment afin de conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R^1 , X'' , Y'' , G , R_a , R'_a et la représentation sont définis comme précédemment,

que l'on peut soumettre à un agent de thionation comme le réactif de Lawesson pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R^1 , X'' , Y'' , G , R_a , R'_a et la représentation sont définis comme précédemment,

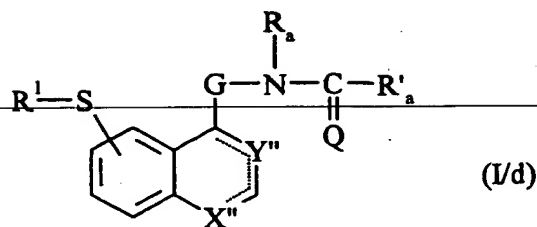
* soit réduit puis mis en réaction avec :

— un chlorure d'acyle $ClCOR'_a$ ou l'anhydride (mixte ou symétrique) correspondant pour lesquels R'_a est tel que défini précédemment, suivi éventuellement de l'action d'un composé de formule (XX) :



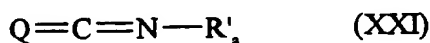
dans laquelle R_{1a} peut prendre toute les valeurs du groupement R_a à l'exception de l'atome d'hydrogène et J représente un groupe partant comme un atome d'halogène ou un groupement tosylé,

et/ou de l'action d'un agent de thionation afin de conduire au composé de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :



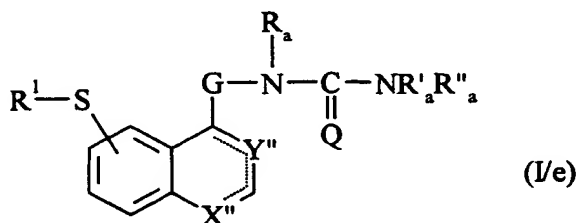
dans laquelle R^1 , X'' , Y'' , G , R_a , R'_a , Q et la représentation \dots sont définis comme précédemment,

— ou avec un composé de formule (XXI) :



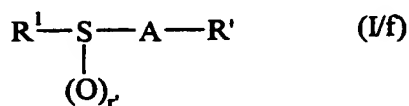
dans laquelle Q et R'_a sont définis comme précédemment,

suivi éventuellement de l'action d'un composé de formule (XX) afin de conduire au composé de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R^1 , X'' , Y'' , G , R_a , R'_a , R''_a , Q et la représentation \dots sont définis comme précédemment,

les composés (I/a) à (I/e) pouvant être mis en réaction avec un agent oxydant comme H_2O_2 , NaIO_4 , KMnO_4 , ou NaOCl par exemple, pour conduire au composé de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :

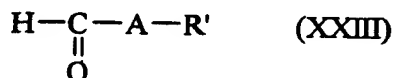


dans laquelle R^1 , A et R' sont définis comme précédemment, et r' représente un entier tel que $1 \leq r' \leq 2$,

- ou composé de formule (XI) que l'on transforme, grâce à l'action de réactifs tels que POCl_3 , PCl_5 , Ph_3PBr_2 , PhPCl_4 , HBr ou HI en dérivé halogéné correspondant de formule (XXII) :



- 5 dans laquelle A et R' sont définis comme précédemment et Hal représente un atome d'halogène (les composés de formule (XXII) pouvant être obtenus par des réactions d'échange comme par exemple le traitement d'un dérivé chloré par KF au sein de la diméthylformamide pour conduire au dérivé fluoré correspondant, ou le traitement d'un dérivé bromé par KI en présence de sels de cuivre pour conduire au dérivé iodé correspondant),
- 10 composé de formule (XXII) qui est :
- soit traité par du monoxyde de carbone et Bu_3SnH , la réaction étant catalysée par du palladium (O), pour conduire à l'aldéhyde correspondant de formule (XXIII) :

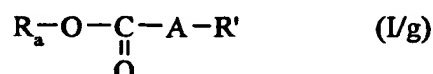


- dans laquelle A et R' sont tels que définis précédemment,
- 15 composé de formule (XXIII) pouvant par ailleurs être obtenu par des techniques classiques de lithiations à partir du dérivé halogéné de formule (XXII), ou par l'intermédiaire du dérivé vinylique correspondant (obtenu à partir du composé de formule (XXII) par action de vinyltributylétain et de palladium tetrakis) soumis à une ozonolyse, ou encore par formylation directe du noyau A selon une réaction de Vilsmeier par exemple,
- 20 composé de formule (XXIII) que l'on soumet à un agent oxydant pour obtenir le composé de formule (XXIV) :



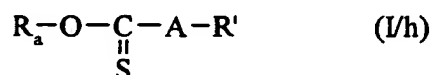
dans laquelle A et R' sont définis comme précédemment, qui est :

* soit soumis, en présence d'un catalyseur acide, à l'action d'un alcool de formule R_aOH où R_a est tel que défini précédemment pour conduire au composé de formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I) :



5 dans laquelle A, R_a et R' sont tels que définis précédemment,

qui peut être soumis à un agent de thionation, comme le réactif de Lawesson par exemple, pour conduire au composé de formule (I/h), cas particulier des composés de formule (I) :



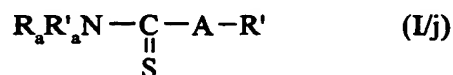
dans laquelle A, R_a et R' sont tels que définis précédemment,

10 * soit soumis, après activation sous forme de chlorure d'acide ou en présence d'un agent de couplage, à l'action d'une amine $HNR_aR'_a$ où R_a et R'_a sont définis comme précédemment, pour conduire au composé de formule (I/i), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_a , R'_a , A et R' sont tels que définis précédemment,

15 qui peut être soumis à un agent de thionation, comme le réactif de Lawesson par exemple, pour conduire au composé de formule (I/j), cas particulier des composés de formule (I) :



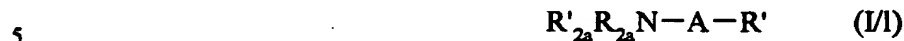
dans laquelle R_a , R'_a , A et R' sont définis comme précédemment,

20 * soit transformé, après l'action de chlorure de thionyle et d'un azidure, puis d'un acide, en composé de formule (I/k), cas particulier des composés de formule (I) :



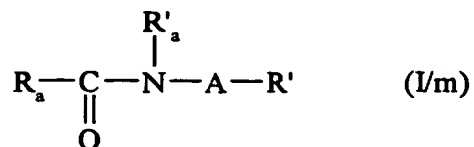
dans laquelle A et R' sont définis comme précédemment, sur lequel on condense :

- soit une ou deux molécules d'un composé de formule (XX) pour obtenir le composé de formule (I/l), cas particulier des composés de formule (I) :



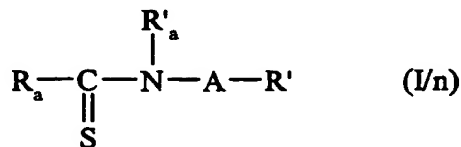
dans laquelle A et R' ont la même signification que précédemment et R'_{2a} et R_{2a}, identiques ou différents, représentent un groupement R_a avec la condition suivante : R'_{2a} et R_{2a} ne peuvent représenter simultanément un atome d'hydrogène et ne peuvent former, avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique,

- 10 — soit un chlorure d'acyle ClCOR_a ou l'anhydride (mixte ou symétrique) correspondant pour lesquels R_a est tel que défini précédemment, pour conduire au composé de formule (I/m), cas particulier des composés de formule (I) :



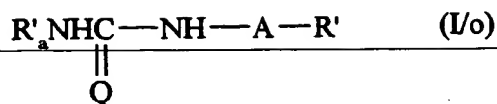
dans laquelle R_a, R'_a, A et R' sont définis comme précédemment,

- 15 que l'on peut soumettre à un agent de thionation tel que le réactif de Lawesson par exemple afin d'obtenir le composé de formule (I/n), cas particulier des composés de formule (I) :



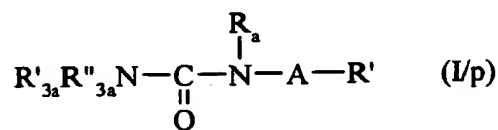
dans laquelle R_a, R'_a, A et R' sont définis comme précédemment,

- 20 — soit un composé de formule (XXI) pour conduire au composé de formule (I/o), cas particulier des composés de formule (I) :



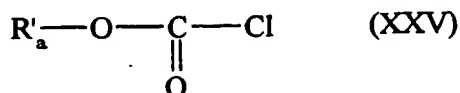
dans laquelle R'_a , Q, A et R' sont définis comme précédemment,

qui peut être soumis à l'action d'un composé de formule (XX) pour obtenir le composé de formule (I/p), cas particulier des composés de formule (I) :



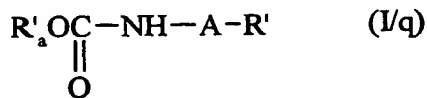
dans laquelle Q, R_a , A et R' ont la même définition que précédemment et R'_{3a} et R''_{3a} , identiques ou différents, représentent un groupement R_a mais ne peuvent former de structure cyclique avec l'atome d'azote qui les porte,

— soit un composé de formule (XXV) :



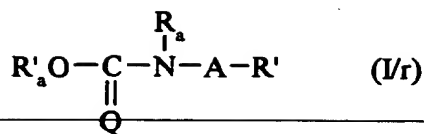
dans laquelle R'_a est tel que défini précédemment, ou son anhydride correspondant $(\text{R}'_a \text{OCO})_2\text{O}$,

pour obtenir le composé de formule (I/q), cas particulier des composés de formule (I) :



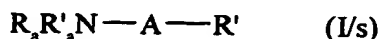
dans laquelle R'_a , A et R' sont définis comme précédemment,

qui peut être soumis à l'action d'un composé de formule (XX) et/ou à l'action d'un agent de thionation afin de conduire au composé de formule (I/r), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_a , R'_a , Q , A et R' sont définis comme précédemment,

- ou composé de formule (XXII) qui est soumis, dans des conditions de substitution nucléophile aromatique, à l'action d'une amine $R_aR'_aNH$ dans laquelle R_a et R'_a sont tels que définis précédemment (R_a et R'_a peuvent entre autres former avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique tel que défini précédemment), pour conduire au composé de formule (I/s), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_a , R'_a , A et R' sont tels que définis précédemment, les composés de formule (I/o) pouvant par ailleurs être obtenus par amination directe du noyau aromatique A ,

les composés (I/a) à (I/s) pouvant être purifiés selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation. Les composés (X) de départ sont soit commerciaux, soit décrits dans la littérature comme par exemple dans les demandes EP0447285, EP0527687, EP0562956, EP0591057, EP0662471, EP0745586, EP0709371, EP0745583, EP0721938, EP0745584, EP0737670, EP0737685, ou WO9738682.

L'invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I) pour lesquels R représente un cycle de formule (VIII) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ les composés de formule (I/a) à (I/s), que l'on cyclise selon des procédés décrits dans la littérature, comme par exemple dans les demandes EP0708099 ou WO9732871.

Les composés de l'invention et les compositions pharmaceutiques les contenant s'avèrent être utiles pour le traitement des troubles du système mélatoninergique.

L'invention concerne également les composés de formule (XXII_A), cas particulier des composés de formule (XXII) :

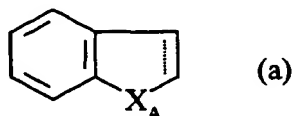


dans laquelle :

5 ♦ Hal représente un atome d'halogène (fluor, chlore, brome, iode)

♦ A_A représente :

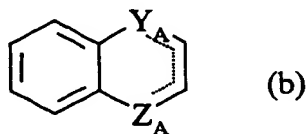
— un cycle de formule (a) :



dans laquelle X_A représente un atome de soufre, ou un groupement CH_q (où q vaut 0, 1 ou 2) ou NR₀ (dans lequel R₀ est tel que défini précédemment), et la représentation a la même signification que précédemment,

où l'atome d'halogène substitue le noyau benzénique et le groupement R'_A substitue le cycle à 5 chaînons,

— ou un cycle de formule (b) :



dans laquelle Y_A et Z_A, identiques ou différents représentent un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupement CH_q (où q vaut 0, 1 ou 2), et la représentation a la même signification que précédemment,

où l'atome d'halogène substitue le noyau benzénique et le groupement R'_A substitue l'un ou l'autre des deux cycles,

les cycles de formule (a) ou (b) pouvant être substitués (en plus de l'atome d'halogène et du groupement R'_A) par un ou plusieurs groupements choisis parmi R_m, COR_m, COOR_m, OCOR_m, où R_m est tel que défini précédemment,

♦ et R'_A représente un groupement G-R⁵_A dans lequel G est tel que défini précédemment et R⁵_A

représente un groupement $\begin{array}{c} \text{R}_a \\ | \\ \text{---N---C---R}'_a \\ || \\ \text{Q} \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{R}_a \\ | \\ \text{---N---C---NR}'_a\text{R}''_a \\ || \\ \text{Q} \end{array}$ où R_a, R'_a, R''_a et Q sont tels que définis précédemment,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

en tant qu'intermédiaires de synthèse mais également en tant que composés utiles pour le traitement des troubles liés au système mélatoninergique.

L'étude pharmacologique des dérivés de l'invention a en effet montré qu'ils étaient atoxiques, doués d'une haute affinité pour les récepteurs de la mélatonine et possédaient d'importantes activités sur le système nerveux central et, en particulier, on a relevé des propriétés thérapeutiques sur les troubles du sommeil, des propriétés anxiolytiques, antipsychotiques, analgésiques ainsi que sur la microcirculation qui permettent d'établir que les produits de l'invention sont utiles dans le traitement du stress, des troubles du sommeil, de l'anxiété, des dépressions saisonnières, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, de la schizophrénie, des attaques de panique, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, de l'obésité, de l'insomnie, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, du diabète, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans les troubles de la circulation cérébrale. Dans un autre domaine d'activité, il apparaît que dans le traitement, les produits de l'invention peuvent être utilisés dans les dysfonctionnements sexuels, qu'ils possèdent des propriétés d'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et qu'ils sont susceptibles d'être utilisés dans le traitement des cancers.

Les composés seront utilisés de préférence dans les traitements des dépressions saisonnières, des troubles du sommeil, des pathologies cardiovasculaires, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des troubles de l'appétit et de l'obésité.

5 Par exemple, les composés seront utilisés dans le traitement des dépressions saisonnières et des troubles du sommeil.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant au moins un composé de formule (I) seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

10 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, per. ou transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, et les ampoules buvables ou injectables.

15 La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique, ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,01 mg et 1 g par 24 heures en 1 ou plusieurs prises.

20 Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les préparations suivantes conduisent à des composés de l'invention ou à des intermédiaires de synthèse utiles dans la préparation des composés de l'invention.

Préparation 1 : Chlorhydrate de 2-[7-(méthylthio)-1-naphtyl]-1-éthylamine

Stade A : Acide 4-[4-(méthylthio)phényl]-4-oxo-butanoïque

A une solution du thioanisole (20 ml, 170 mmol) dans 140 ml de tétrachloroéthane est ajouté l'anhydride succinique (17 g, 170 mmol) puis le mélange réactionnel est amené à 0°C. Le

trichlorure d'aluminium (45,43 g, 341 mmol) est additionné par fractions puis le mélange réactionnel est chauffé à 60°C pendant 3h00. Après refroidissement et hydrolyse en présence d'eau glacée (500 ml) et d'acide chlorhydrique concentré (50 ml), le précipité blanc formé est filtré, rincé à l'eau et recristallisé dans l'acétate d'éthyle pour conduire à l'acide souhaité.

5 **F = 153-155°C**

Stade B : Acide 4-[4-(méthylthio)phényl]butanoïque

10 Une solution de l'acide obtenu au stade A (19,8 g, 88,1 mmol) dans l'acide trifluoroacétique (68 ml, 881 mmol) est amenée à 0°C puis l'hydru de triéthylsilane (35,2 ml, 220 mmol) est ajouté goutte à goutte au moyen d'une ampoule à addition. L'agitation est poursuivie à température ambiante pendant 17 heures. Après hydrolyse, le précipité blanc formé est filtré, rincé à l'eau et au cyclohexane puis purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétone/toluène/cyclohexane 30/50/20) pour conduire au composé du titre.

F = 53-55°C

Stade C : 7-(Méthylthio)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalène

15 Au moyen d'un agitateur mécanique, l'acide obtenu au stade B (10 g, 52 mmol) est chauffé à 70°C pendant 2 heures en présence de 10 fois en masse d'acide polyphosphorique (100 g). Le mélange réactionnel est hydrolysé dans la glace puis extrait par l'éther éthylique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane) pour conduire à la tétralone
20 attendue sous la forme d'une huile jaune.

Stade D : 2-[7-(Méthylthio)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalénylidène]acétonitrile

25 Sous atmosphère inerte et à 0°C, le cyanométhylphosphonate de diéthyle (7,6 ml, 46,8 mmol) est ajouté goutte à goutte à une suspension d'hydru de sodium (2,25 g, 46,8 mmol) dans 50 ml de tétrahydrofurane. L'agitation est maintenue à 0°C pendant 30 minutes puis le composé obtenu au stade C (6 g, 31,2 mmol) en solution dans 50 ml de tétrahydrofurane est additionné et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 heures. Après hydrolyse et extraction à

l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane 50/50) pour conduire au nitrile insaturé du titre.

F = 60-61°C

5 Stade E : 2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]acétonitrile

Le composé obtenu au stade D (2 g, 9,29 mmol) est chauffé à 230°C en présence de soufre (357 mg, 11,1 mmol) pendant 16 heures. Après hydrolyse et extraction à l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle 80/20) pour conduire au composé aromatisé correspondant sous la forme d'un solide beige.

Stade F : Chlorhydrate de 2-[7-(méthylthio)-1-naphtyl]-1-éthylamine

Sous atmosphère inerte, le composé obtenu au stade E (1,93 g, 9,04 mmol) préalablement dissous dans 30 ml de tétrahydrofurane est ajouté à une solution 1M de borane dans le tétrahydrofurane (27,1 ml, 22,1 mmol) puis le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 heures. Ensuite, une solution d'acide chlorhydrique 6N (18 ml, 108 mmol) est ajoutée très lentement et l'agitation est maintenue à reflux pendant 30 minutes supplémentaires. Après extraction à l'acétate d'éthyle, la phase aqueuse est alcalinisée par une solution de soude à 16 % puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 50/50 puis méthanol/ammoniaque 95/5) pour conduire à l'amine attendue. Cette amine est reprise par l'éther éthylique puis de l'éther éthylique saturé en acide chlorhydrique gazeux est ajouté goutte à goutte et le précipité obtenu est filtré pour conduire au chlorhydrate correspondant sous la forme d'un solide blanc.

F = 199°C

25 Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	61,52	6,35	5,52
% trouvé	61,60	6,33	5,45

Préparation 2 : N-[2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide

Sous atmosphère inerte, 27,5 mmol de complexe tribromure de bore/diméthylsulfure sont dissoutes dans 100 ml de dichlorométhane et agitées pendant 15 min à température ambiante. Une solution de 13,7 mmol de N-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide dans 50 ml de dichlorométhane est ajoutée, et le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 30 heures. Après refroidissement, la réaction est hydrolysée avec précaution et le dichlorométhane est évaporé. Le milieu est alors extrait à l'acétate d'éthyle, les phases organiques regroupées sont lavées par une solution aqueuse de bicarbonate de potassium 1M, puis par une solution de soude 1M. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée pour conduire au composé du titre.

10 **Préparation 3 : N-[2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamide**

On procède comme dans la Préparation 2, mais en remplaçant le N-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide par le N-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamide.

Dans les préparations 4 à 125, on procède comme dans la préparation 2, mais en remplaçant le N-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide par le substrat de départ méthoxylé approprié.

15 **Préparation 4 : N-[2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-2-(2-oxotétrahydro-1H-1-pyrrolyl)acétamide**

Préparation 5 : N-[2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]benzamide

Préparation 6 : N-[2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-3-(trifluorométhyl)benzamide

Préparation 7 : N-[2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-2-thiophène carboxamide

20 **Préparation 8 : N-[2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-2-bromoacétamide**

Préparation 9 : N-[2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-4-chlorobutanamide

Préparation 10 : N-[2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]heptanamide

Préparation 11 : N-[2-(8-Allyl-7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide

Préparation 12 : N-[2-(8-Allyl-7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]heptanamide

Préparation 13 : N-{2-[7-Hydroxy-8-(1-propényl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

5 **Préparation 14 : N-{2-[7-Hydroxy-8-(1-propynyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide**

Préparation 15 : N-[2-(8-Hexyl-7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamide

Préparation 16 : N-[2-(8-Allyl-7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-N'-cyclobutyl thiourée

Préparation 17 : N-Méthyl-2-(7-hydroxy-1-naphtyl)acétamide

Préparation 18 : N-Cyclobutyl-3-(7-hydroxy-1-naphtyl)propanamide

10 **Préparation 19 : N-Propyl-4-(7-hydroxy-1-naphtyl)butanamide**

Préparation 20 : N-Cyclopropylméthyl-2-(7-hydroxy-1-naphtyl)acétamide

Préparation 21 : N-Cyclohexyl-4-(7-hydroxy-1-naphtyl)butanamide

Préparation 22 : N-Allyl-3-(7-hydroxy-1-naphtyl)propanamide

Préparation 23 : N-Cyclobutyl-N'-[2-(7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]urée

15 **Préparation 24 : N-Isopropyl-N'-[2-(7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]thiourée**

Préparation 25 : N-[2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-N-méthyl-N'-propylurée

Préparation 26 : N-Butyl-N'-[2-(7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]thi urée

Préparation 27 : N-Di(4-chlorophényl)méthyl-N'-[2-(7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]urée

Préparation 28 : 2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)-3-[(2-morpholinoacétyl)amino]propanoate de méthyle

5 **Préparation 29** : 2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)-3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-propanoate de méthyle

Préparation 30 : 2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)-3-[(2,2,2-trifluoroacétyl)amino]propanoate de méthyle

Préparation 31 : O-[(7-Hydroxy-1-naphtyl)méthyl]-N-acétyl hydroxylamine

10 **Préparation 32** : O-[(7-Hydroxy-1-naphtyl)méthyl]-N-(2-buténoyle)hydroxylamine

Préparation 33 : N-[3-(7-Hydroxy-1-naphtyl)propyl]acétamide

Préparation 34 : N-[3-(7-Hydroxy-1-naphtyl)propyl]-1-cyclohexane carboxamide

Préparation 35 : N-[3-(7-Hydroxy-1-naphtyl)propyl]-N'-propyl thiourée

Préparation 36 : N-[2-(2-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-2,2,2-trifluoroacétamide

15 **Préparation 37** : N-[2-(2-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-2-buténamide

Préparation 38 : N-[2-(2-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-1-cyclohexane carboxamide

Préparation 39 : N-[2-(2-Hydroxy-1-naphtyl)-1-méthyléthyl]propanamide

Préparation 40 : N-[2-(7-Hydroxy-3-phényl-1-naphtyl)éthyl]acétamide

Préparation 41 : N-[2-(3-Benzoyl-7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide

Préparation 42 : N-[2-(3-Benzoyl-7-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-N'-propylurée

Préparation 43 : N-{2-[3-(Cyclopropylcarbonyl)-7-hydroxy-1-naphtyl]éthyl}-1-cyclobutanecarboxamide

5 **Préparation 44 : N-{2-[3-(Cyclopropylcarbonyl)-7-hydroxy-1-naphtyl]éthyl}-N'-propylurée**

Préparation 45 : N-[2-(3,7-Dihydroxy-1-naphtyl)éthyl]propanamide

Préparation 46 : 4-{2-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]éthyl}-6-hydroxy-2-naphtyl acétate

Préparation 47 : N-[2-(3-Benzyl-7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]pentanamide

10 **Préparation 48 : N-[2-(3-Benzyl-7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]cyclohexanecarboxamide**

Préparation 49 : N-Cyclohexyl-N'-[2-(3-éthyl-7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]urée

Préparation 50 : N-{2-[3-(Cyclopropylméthyl)-7-hydroxy-1-naphtyl]éthyl}acétamide

Préparation 51 : N-[(5-Hydroxybenzo[b]furan-3-yl)méthoxy]-N'-propylthiourée

Préparation 52 : N-[3-(5-Hydroxybenzo[b]furan-3-yl)propyl]acétamide

15 **Préparation 53 : N-[2-(5-Hydroxy-2-méthylbenzo[b]furan-3-yl)éthyl]heptanamide**

Préparation 54 : N-Méthyl-4-(5-Hydroxybenzo[b]furan-3-yl)butanamide

Préparation 55 : N-[2-(4-Allyl-5-hydroxybenzo[b]furan-3-yl)éthyl]benzamide

Préparation 56 : N-[2-(5-Hydroxybenzo[*b*]furan-3-yl)éthyl]acétamide

Préparation 57 : O-[(5-Hydroxybenzo[*b*]thiophen-3-yl)méthyl]-N-thiopropionyl
hydroxylamine

Préparation 58 : N-[3-(5-Hydroxybenzo[*b*]thiophen-3-yl)propyl]-1-cyclopropane
carboxamide

Préparation 59 : N-[(2-Benzyl-5-hydroxybenzo[*b*]thiophen-3-yl)méthyl]acétamide

Préparation 60 : N-[2-(5-Hydroxythiéno[3,2-*b*]pyridin-3-yl)éthyl]acétamide

Préparation 61 : N-[2-(4-Allyl-5-hydroxybenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]benzamide

Préparation 62 : N-[2-(5-Hydroxy-1*H*-4-indolyl)éthyl]-1-cyclopropanecarboxamide

Préparation 63 : N-Méthyl-4-(5-hydroxybenzo-1*H*-3-indolyl)butanamide

Préparation 64 : N-[2-(5-Hydroxy-1*H*-3-indolyl)éthyl]-2-morpholinoacétamide

Préparation 65 : N-Benzyl-N'-[2-(5-hydroxy-1*H*-3-indolyl)éthyl]urée

Préparation 66 : N-[2-(5-Hydroxy-1*H*-3-indolyl)éthyl]benzamide

Préparation 67 : N-[2-(5-Hydroxy-1-méthyl-2-phényl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)
éthyl]acétamide

Préparation 68 : N-{2-[5-Hydroxy-2-(2-méthoxyphényl)-1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]
pyridin-3-yl]éthyl}acétamide

Préparation 69 : N-{2-[2-(4-Fluorobenzyl)-5-hydroxy-1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-
3-yl]éthyl}acétamide

Préparation n 70 : N-[2-(2-Benzyl-5-Hydroxy-1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)éthyl]acétamide

Préparation 71 : N-[2-(5-Hydroxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)éthyl]acétamide

Préparation 72 : N-[2-(5-Hydroxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)éthyl]trifluoroacétamide

5 **Préparation 73 : N-[2-(5-Hydroxy-2-phényl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)éthyl]acétamide**

Préparation 74 : N-[2-(5-Hydroxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)éthyl]-N'-propylurée

Préparation 75 : N-[2-(5-Hydroxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)éthyl]cyclobutane carboxamide

10 **Préparation 76 : N-[2-(5-Hydroxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)éthyl]-N'-butylthiourée**

Préparation 77 : N-[2-(2-Benzyl-5-hydroxybenzo[*b*]furan-3-yl)éthyl]-1-cyclopropane carboxamide

Préparation 78 : N-[2-(6-Hydroxy-1*H*-benzo-imidazol-1-yl)éthyl]-1-cyclopropane carboxamide

15 **Préparation 79 : N-[(6-Hydroxy-3,4-dihydro-2*H*-3-chroményl)méthyl]acétamide**

Préparation 80 : N-[(6-Hydroxy-3,4-dihydro-2*H*-3-chroményl)méthyl]cyclopropane carboxamide

Préparation 81 : N-[2-(6-Hydroxy-3,4-dihydro-2*H*-3-chroményl)éthyl]acétamide

Préparation 82 : N-[(6-Hydroxy-3,4-dihydro-2*H*-4-chroményl)méthyl]acétamid

Préparation 83 : N-[(6-Hydroxy-3,4-dihydro-2H-3-chroményl)méthyl]butanamide

Préparation 84 : N-[2-(6-Hydroxy-3,4-dihydro-2H-4-chroményl)éthyl]-3-buténamide

Préparation 85 : N-[2-(6-Hydroxy-3,4-dihydro-2H-4-chroményl)éthyl]acétamide

5 **Préparation 86** : N-[2-(6-Hydroxy-3,4-dihydro-2H-4-chroményl)éthyl]-2-phénylacétamide

Préparation 87 : N-[(6-Hydroxy-2H-3-chroményl)méthyl]acétamide

Préparation 88 : N-[(6-Hydroxy-2H-3-chroményl)méthyl]butanamide

Préparation 89 : N-Méthyl-3-(6-hydroxy-2H-3-chroményl)propanamide

Préparation 90 : N-[(6-Hydroxy-2-phényl-2H-3-chroményl)méthyl]acétamide

10 **Préparation 91** : N-[(6-Hydroxy-2-phényl-2H-3-chroményl)méthyl]butanamide

Préparation 92 : N-[2-(6-Hydroxy-3,4-dihydro-2H-4-thiochroményl)éthyl]acétamide

Préparation 93 : N-[(7-Hydroxy-3-phényl-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]acétamide

Préparation 94 : N-[(3-Benzyl-7-hydroxy-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]acétamide

Préparation 95 : N-[(7-Hydroxy-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]cyclopropanecarboxamide

15 **Préparation 96** : N-[2-(7-Hydroxy-1,4-benzodioxin-2-yl)éthyl]-N'-propylurée

Préparation 97 : N-[2-(7-Hydroxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)éthyl]acétamide

Préparation 98 : N-Phényl-2-(7-hydroxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)acétamide

Préparation n 99 : N-[2-(6-Hydroxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)éthyl]acétamide

Préparation 100 : N-[3-(7-Hydroxy-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl)propyl]acétamide

**Préparation 101 : N-[2-(5-Hydroxybenzo[d]isoxazol-3-yl)éthyl]-1-cyclopropane
carboxamide**

5 **Préparation 102 : N-(9-Hydroxy-2,3-dihydro-1H-benzo[f]chromèn-2-yl)acétamide**

**Préparation 103 : N-[(9-Hydroxy-2,3-dihydro-1H-benzo[f]chromèn-2-yl)méthyl]-2-
cyclopropylacétamide**

Préparation 104 : N-(9-Hydroxy-2,3-dihydro-1H-benzo[f]chromèn-1-yl)butanamide

10 **Préparation 105 : N-[(9-Hydroxy-2,3-dihydro-1H-benzo[f]chromèn-1-yl)méthyl]acétamide**

Préparation 106 : N-Méthyl-9-hydroxy-3H-benzo[f]chromèn-2-carboxamide

Préparation 107 : N-(4-Hydroxy-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl)propanamide

Préparation 108 : N-(4-Hydroxy-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl)-2-méthylpropanamide

Préparation 109 : N-Cyclopropyl-N'-(4-hydroxy-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl)thiourée

15 **Préparation 110 : N-Cyclohexyl-N'-(4-hydroxy-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl)urée**

Préparation 111 : N-(4,9-Dihydroxy-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl)acétamide

Préparation 112 : N-[(4-Hydroxy-2,3-dihydro-1H-1-phénalényl)méthyl]acétamide

**Préparation 113 : N-[2-(4-Hydroxy-2,3-dihydro-1H-1-phénalényl)éthyl]-1-cyclopropane
carboxamide**

Préparation 114 : N-[(4,9-Dihydroxy-2,3-dihydro-1*H*-1-phénalényl)méthyl]-N'-méthylurée

Préparation 115 : N-(6-Hydroxy-1,3,4,5-tétrahydrobenzo[*cd*]indol-4-yl)acétamide

Préparation 116 : N-(6-Hydroxy-4,5-dihydro-3*H*-benzo[*cd*]isobenzofuran-4-yl)acétamide

Préparation 117 : N-(6-Hydroxy-4,5-dihydro-3*H*-naphto[1,8-*bc*]thiophène-4-yl)acétamide

5 **Préparation 118** : N-Cyclobutyl-3-hydroxy-4,5-dihydro-3*H*-benzo[*cd*]isobenzofuran-4-carboxamide

Préparation 119 : N-{[2-(2-Furylméthyl)-5-hydroxybenzo[*b*]furan-3-yl]méthyl}acétamide

Préparation 120 : N-{[5-Hydroxy-2-(3-pyridylméthyl)benzo[*b*]furan-3-yl]méthyl}benzamide

10 **Préparation 121** : N-{[5-Hydroxy-2-(3-phényl-2-propényl)benzo[*b*]thiophène-3-yl]méthyl}-1-cyclobutanecarboxamide

Préparation 122 : N-{2-[7-Hydroxy-3-naphtyl-1-naphtyl]éthyl}heptanamide

Préparation 123 : 4-[2-(Benzoylamino)éthyl]-6-hydroxy-2-naphtyl-trifluorométhane sulfonate

15 **Préparation 124** : N-{2-[7-Hydroxy-3-(3-phényl-2-propényl)-1-naphtyl]éthyl}-2-phénylacétamide

Préparation 125 : N-{[7-Hydroxy-3-(2-thiényl)-1-naphtyl]méthyl}butanamide

Préparation 126 : N-[2-(7-Chloro-1-naphtyl)éthyl]benzamid

On fait buller du chlore (10 mmol) dans la dichlorophénylphosphine à un flux tel que la température de réaction est maintenue entre 70 et 80°C. Après addition complète du chlore, le tétrachlorure de phénylphosphine ainsi obtenu est un liquide jaune pâle. On ajoute 10 mmol du produit obtenu dans la Préparation 5 en une seule portion, et le mélange réactionnel est chauffé à 160°C pendant la nuit. Après refroidissement, la solution est versée dans un mélange eau/glace (20 ml) et neutralisée avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 50 %. Après extraction à l'éther, les phases organiques sont séchées et concentrées sous pression réduite pour donner un résidu qui est chromatographié sur gel de silice afin d'obtenir le produit du titre pur.

Dans les préparations 127 à 133, on procède comme dans la Préparation 126 mais en utilisant le produit de départ approprié.

Préparation 127 : N-{2-[7-Chloro-8-(1-propényl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

Produit de départ : Préparation 13

Préparation 128 : N-Cyclohexyl-4-(7-chloro-1-naphtyl)butanamide

Produit de départ : Préparation 21

Préparation 129 : N-[2-(7-Chloro-3-éthyl-1-naphtyl)éthyl]-N'-cyclohexylurée

Produit de départ : Préparation 49

Préparation 130 : N-[2-(5-Chloro-1H-4-indolyl)éthyl]-1-cyclopropane carboxamide

Produit de départ : Préparation 62

Préparation 131 : N-[(6-Chloro-3,4-dihydro-2H-3-chroményl)méthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 79

Préparation 132 : N-(9-Chloro-2,3-dihydro-1H-benzo[f]chromèn-2-yl)acétamide

Produit de départ : Préparation 102

Préparation 133 : N-(4-Chloro-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl)-N'-cyclohexylurée

Produit de départ : Préparation 110

Préparation 134 : N-[2-(7-Bromo-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamide

Dans un tricol de 150 ml équipé d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant surmonté d'un tube rempli de chlorure de calcium, et d'un agitateur mécanique, on verse de la triphénylphosphine (10 mmol) et de l'acétonitrile (70 ml). La solution est refroidie à l'aide d'un bain de glace en maintenant l'agitation et on additionne le brome (10 mmol). A la fin de l'addition, le bain de glace est retiré puis on ajoute le produit obtenu dans la Préparation 3 (8 mmol). Le mélange réactionnel est agité à 60-70°C jusqu'à disparition du produit de départ (suivi par CCM). En fin de réaction, le mélange est filtré puis le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de potassium, et encore une fois à l'eau puis séché sur sulfate de magnésium et concentré sous pression réduite. Le résidu est filtré sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Dans les préparations 135 à 159, on procède comme dans la Préparation 134 en partant du réactif approprié.

Préparation 135 : N-[2-(8-Allyl-7-bromo-1-naphtyl)éthyl]-N'-cyclobutylthiourée

Produit de départ : Préparation 16

Préparation 136 : N-Cyclopropylméthyl-2-(7-bromo-1-naphtyl)acétamide

Produit de départ : Préparation 20

Préparation 137 : N-[2-(7-Bromo-1-naphtyl)éthyl]-N-méthyl-N'-propylurée

Produit de départ : Préparation 25

Préparation 138 : 2-(7-Bromo-1-naphtyl)-3-[(2,2,2-trifluoroacétyl)amino]propanoate de méthyle

Produit de départ : Préparation 30

Préparation 139 : N-[3-(7-Bromo-1-naphtyl)propyl]-1-cyclohexane carboxamide

Produit de départ : Préparation 34

Préparation 140 : N-[2-(2-Bromo-1-naphtyl)éthyl]-2,2,2-trifluoroacétamide

Produit de départ : Préparation 36

Préparation 141 : N-[2-(3-Benzoyl-7-bromo-1-naphtyl)éthyl]-N'-propylurée

Produit de départ : Préparation 42

5 **Préparation 142 : N-[3-(5-Bromobenzo[b]furan-3-yl)propyl]acétamide**

Produit de départ : Préparation 52

Préparation 143 : N-[(2-Benzyl-5-bromobenzo[b]thiophène-3-yl)méthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 59

10 **Préparation 144 : N-[2-(4-Allyl-5-bromobenzo[b]thiophène-3-yl)éthyl]benzamide**

Produit de départ : Préparation 61

Préparation 145 : N-[2-(5-Bromo-1H-3-indolyl)éthyl]-2-morpholinoacétamide

Produit de départ : Préparation 64

Préparation 146 : N-[2-(5-Bromo-2-(4-fluorobenzyl)-1-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)éthyl]acétamide

15 *Produit de départ : Préparation 69*

Préparation 147 : N-[2-(6-Bromo-1H-benzo[b]imidazol-1-yl)éthyl]-1-cyclopropane carboxamide

Produit de départ : Préparation 78

Préparation 148 : N-[(6-Bromo-3,4-dihydro-2H-3-chroményl)méthyl]acétamide

20 *Produit de départ : Préparation 79*

Préparation 149 : N-[2-(6-Bromo-3,4-dihydro-2H-4-chroményl)éthyl]-2-phénylacétamide

Produit de départ : Préparation 86

Préparation 150 : N-[(6-Bromo-2-phényl-2H-3-chroményl)méthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 90

Préparation 151 : N-[2-(6-Bromo-3,4-dihydro-2H-4-thiochroményl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 92

5 **Préparation 152 : N-[2-(7-Bromo-1,4-benzodioxin-2-yl)éthyl]-N'-propylurée**

Produit de départ : Préparation 96

Préparation 153 : N-[2-(6-Bromo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 99

10 **Préparation 154 : N-[(9-Bromo-2,3-dihydro-1H-benzo[f]chromèn-2-yl)méthyl]-2-cyclopropylacétamide**

Produit de départ : Préparation 103

Préparation 155 : N-(4-Bromo-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl)-N'-cyclopropylthiourée

Produit de départ : Préparation 109

15 **Préparation 156 : N-(6-Bromo-1,3,4,5-tétrahydrobenzo[cd]indol-4-yl)acétamide**

Produit de départ : Préparation 115

Préparation 157 : N-Cyclobutyl-6-bromo-4,5-dihydro-3H-benzo[cd]isobenzofuran-4-carboxamide

Produit de départ : Préparation 118

20 **Préparation 158 : N-[2-(7-Bromo-3-naphtyl)éthyl]heptanamide**

Produit de départ : Préparation 122

Préparation 159 : N-{2-[7-Bromo-3-(3-phényl-2-propényl)-1-naphtyl]éthyl}-2-cyclohexylacétamide

Produit de départ : Préparation 124

Préparation 160 : N-[2-(7-Iodo-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamid

- 5 Un mélange du produit obtenu dans la Préparation 134 (2 mmol), d'iodure de potassium (30 mmol) et d'iodure de cuivre I (10 mmol) dans l'hexaméthyl phosphoramid (6 ml) est chauffé à 150-160°C avec agitation sous atmosphère d'azote jusqu'à ce qu'un taux de conversion de 90 % soit atteint (suivi en CCM). On ajoute alors de l'acide chlorhydrique dilué puis de l'éther et la mixture est alors filtrée pour éliminer les sels de cuivre (I) insolubles. La phase organique est séparée, lavée avec une solution de sulfite de sodium, de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée pour donner un résidu que l'on chromatographie sur gel de silice pour conduire au produit du titre.
- 10 Dans les préparations 161 à 185, on procède comme dans la Préparation 160, mais en remplaçant le produit de la Préparation 134 par le substrat approprié.

Préparation 161 : N-[2-(8-Allyl-7-iodo-1-naphtyl)éthyl]-N'-cyclobutylthiourée

Produit de départ : Préparation 135

Préparation 162 : N-Cyclopropylméthyl-2-(7-iodo-1-naphtyl)acétamide

- 15 *Produit de départ : Préparation 136*

Préparation 163 : N-[2-(7-Iodo-1-naphtyl)éthyl]-N-méthyl-N'-propylurée

Produit de départ : Préparation 137

Préparation 164 : 2-(7-Iodo-1-naphtyl)-3-[(2,2,2-trifluoroacétyl)amino]propanoate de méthyle

- 20 *Produit de départ : Préparation 138*

Préparation 165 : N-[3-(7-Iodo-1-naphtyl)propyl]-1-cyclohexanecarboxamide

Produit de départ : Préparation 139

Préparation 166 : N-[2-(2-Iodo-1-naphtyl)éthyl]-2,2,2-trifluoroacétamide

Produit de départ : Préparation 140

Préparation 167 : N-[2-(3-Benzoyl-7-iodo-1-naphtyl)éthyl]-N'-propylurée

Produit de départ : Préparation 141

Préparation 168 : N-[3-(5-Iodobenzo[b]furan-3-yl)propyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 142

5 **Préparation 169** : N-[(2-Benzyl-5-iodobenzo[b]thiophen-3-yl)méthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 143

Préparation 170 : N-[2-(4-Allyl-5-iodobenzo[b]thiophen-3-yl)éthyl]benzamide

Produit de départ : Préparation 144

10 **Préparation 171** : N-[2-(5-Iodo-1H-3-indolyl)éthyl]-2-morpholinoacétamide

Produit de départ : Préparation 145

Préparation 172 : N-[2-(5-Iodo-2-(4-fluorobenzyl)-1-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 146

15 **Préparation 173** : N-[2-(6-Iodo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)éthyl]-1-cyclopropane carboxamide

Produit de départ : Préparation 147

Préparation 174 : N-[(6-Iodo-3,4-dihydro-2H-3-chroményl)méthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 148

20 **Préparation 175** : N-[2-(6-Iodo-3,4-dihydro-2H-4-chroményl)éthyl]-2-phénylacétamide

Produit de départ : Préparation 149

Préparation 176 : N-[(6-Iodo-2-phényl-2H-3-chroményl)méthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 150

Préparation 177 : N-[2-(6-Iodo-3,4-dihydro-2H-4-thiochroményl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 151

Préparation 178 : N-[2-(7-Iodo-1,4-benzodioxin-2-yl)éthyl]-N'-propylurée

Produit de départ : Préparation 152

5 **Préparation 179 : N-[2-(6-Iodo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)éthyl]acétamide**

Produit de départ : Préparation 153

**Préparation 180 : N-[(9-Iodo-2,3-dihydro-1H-benzo[f]chromèn-2-yl)méthyl]-2-cyclopropyl
acétamide**

Produit de départ : Préparation 154

10 **Préparation 181 : N-(4-Iodo-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl)-N'-cyclopropylthiourée**

Produit de départ : Préparation 155

Préparation 182 : N-(6-Iodo-1,3,4,5-tétrahydrobenzo[cd]indol-4-yl)acétamide

Produit de départ : Préparation 156

15 **Préparation 183 : N-Cyclobutyl-6-iodo-4,5-dihydro-3H-benzo[cd]isobenzofuran-4-
carboxamide**

Produit de départ : Préparation 157

Préparation 184 : N-[2-(7-Iodo-3-naphtyl-1-naphtyl)éthyl]heptanamide

Produit de départ : Préparation 158

20 **Préparation 185 : N-{2-[7-Iodo-3-(3-phényl-propényl)-1-naphtyl]éthyl}-2-cyclohexyl
acétamide**

Produit de départ : Préparation 159

Dans les préparations 186 à 197, on procède comme dans la Préparation 134, à partir du substrat approprié.

Préparation 186 : N-[2-(7-Bromo-1-naphtyl)éthyl]-2-bromoacétamide

Produit de départ : Préparation 8

Préparation 187 : N-[2-(7-Bromo-8-hexyl-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamide

Produit de départ : Préparation 15

5 **Préparation 188 : N-Cyclohexyl-4-(7-bromo-1-naphtyl)butanamide**

Produit de départ : Préparation 21

Préparation 189 : N-[3-(7-Bromo-1-naphtyl)propyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 33

10 **Préparation 190 : N-[2-(2-Bromo-1-naphtyl)-1-méthyléthyl]propanamide**

Produit de départ : Préparation 39

Préparation 191 : N-{2-[7-Bromo-3-(cyclopropylméthyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

Produit de départ : Préparation 50

Préparation 192 : N-Méthyl-3-(5-bromobenzo[b]furan-3-yl)butanamide

Produit de départ : Préparation 54

15 **Préparation 193 : N-[2-(5-Bromothiéno[3,2-b]pyridin-3-yl)éthyl]acétamide**

Produit de départ : Préparation 60

Préparation 194 : N-[2-(5-Bromo-1H-3-indolyl)éthyl]benzamide

Produit de départ : Préparation 66

20 **Préparation 195 : N-[2-(2-Benzyl-5-bromobenzo[b]furan-3-yl)éthyl]-1-cyclopropane
carboxamide**

Produit de départ : Préparation 77

Préparation 196 : N-[(6-Bromo-2-phényl-2H-3-chroményl)méthyl]butanamide

Produit de départ : Préparation 91

Préparation 197 : N-(4,9-Dibromo-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl)acétamide

Produit de départ : Préparation 111

Dans les préparations 198 à 209, on procède comme dans la Préparation 160, à partir du substrat approprié.

Préparation 198 : N-[2-(7-Iodo-1-naphtyl)éthyl]-2-bromoacétamide

Produit de départ : Préparation 186

Préparation 199 : N-[2-(7-Iodo-8-hexyl-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamide

Produit de départ : Préparation 187

Préparation 200 : N-Cyclohexyl-4-(7-Iodo-1-naphtyl)butanamide

Produit de départ : Préparation 188

Préparation 201 : N-[3-(7-Iodo-1-naphtyl)propyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 189

Préparation 202 : N-[2-(2-Iodo-1-naphtyl)-1-méthyléthyl]propanamide

Produit de départ : Préparation 190

Préparation 203 : N-{2-[7-Iodo-3-(cyclopropylméthyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

Produit de départ : Préparation 191

Préparation 204 : N-Méthyl-4-(5-iodobenzo[b]furan-3-yl)butanamide

Produit de départ : Préparation 192

Préparation 205 : N-[2-(5-Iod thiéno[3,2-b]pyridin-3-yl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 193

Préparation 206 : N-[2-(5-Iodo-1H-3-indolyl)éthyl]benzamide

Produit de départ : Préparation 194

**Préparation 207 : N-[2-(2-Benzyl-5-iodobenzo[b]furan-3-yl)éthyl]-1-cyclopropane
carboxamide**

5 *Produit de départ : Préparation 195*

Préparation 208 : N-[(6-Iodo-2-phényl-2H-3-chroményl)méthyl]butanamide

Produit de départ : Préparation 196

Préparation 209 : N-[4,9-Diiodo-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl]acétamide

Produit de départ : Préparation 197

10 Dans les Préparations 210 à 223, on procède comme dans la Préparation 2.

Préparation 210 : N-[2-(5-Hydroxy-2-phénylbenzo[b]thiophen-3-yl)éthyl]acétamide

Préparation 211 : N-[2-(5-Hydroxybenzo[b]thiophen-3-yl)éthyl]acétamide

Préparation 212 : N-[2-(5-Hydroxybenzo[b]thiophen-3-yl)éthyl]acrylamide

Préparation 213 : N-[2-(5-Hydroxybenzo[b]thiophen-3-yl)éthyl]-2,2,2-trifluoroacétamide

15 **Préparation 214 : N-[2-(5-Hydroxybenzo[b]thiophen-3-yl)éthyl]-1-cyclopropane
carboxamide**

Préparation 215 : N-[2-(5-Hydroxybenzo[b]thiophen-3-yl)éthyl]butanamide

Préparation 216 : N-[2-(5-Hydroxybenzo[b]thiophen-3-yl)éthyl]-N'-méthylurée

Préparation 217 : N-[2-(5-Hydroxybenzo[b]thiophen-3-yl)éthyl]benzamide

Préparation 218 : N-[2-(5-Hydroxybenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]-2-(3,4-dichlor phényl)acétamide

Préparation 219 : N-[2-(7-Hydroxy-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl)éthyl]acétamide

Préparation 220 : N-(8-Hydroxy-5-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalényl)acétamide

Préparation 221 : N2,5-Diméthyl-8-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalèncarboxamide

5 **Préparation 222 : N[2-(5-Hydroxybenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]-3-buténamide**

Préparation 223 : N-[2-(6-Hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-1-indényl)éthyl]acétamide

Les Préparations 224 à 246 sont obtenues de façon analogue aux Préparations 126, 134 ou 160.

Préparation 224 : N-[2-(5-Chloro-2-phénylbenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]acétamide

Préparation 225 : N-[2-(5-Chlorobenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]acétamide

10 **Préparation 226 : N-[2-(5-Chlorobenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]acrylamide**

Préparation 227 : N-[2-(5-Chlorobenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]-2,2,2-trifluoroacétamide

Préparation 228 : N-[2-(5-Chlorobenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]-1-cyclopropanecarboxamide

Préparation 229 : N-[2-(5-Bromobenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]acétamide

Préparation 230 : N-[2-(5-Bromobenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]-2,2,2-trifluoroacétamide

15 **Préparation 231 : N-[2-(5-Bromobenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]butanamide**

Préparation 232 : N-[2-(5-Bromobenzo[*b*]thi phen-3-yl)éthyl]-N'-méthylurée

Préparation 233 : N-[2-(5-Bromobenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]benzamide

Préparation 234 : N-[2-(5-Bromobenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]-2-(3,4-dichlorophényl)
acétamide

Préparation 235 : N-[2-(5-Bromobenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]-3-buténamide

5 **Préparation 236** : N-[2-(7-Bromo-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl)éthyl]acétamide

Préparation 237 : N-(8-Bromo-5-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalényl)acétamide

Préparation 238 : N2,5-Diméthyl-8-bromo-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalèncarboxamide

Préparation 239 : N-[2-(7-Fluoro-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl)éthyl]acétamide

Préparation 240 : N-[2-(6-Bromo-2,3-dihydro-1*H*-1-indényl)éthyl]acétamide

10 **Préparation 241** : N-[2-(6-Iodo-2,3-dihydro-1*H*-1-indényl)éthyl]acétamide

Préparation 242 : N-[2-(7-Bromo-3-phényl-1-naphtyl)éthyl]acétamide

Préparation 243 : N-[2-(7-Iodo-3-phényl-1-naphtyl)éthyl]acétamide

Préparation 244 : N-[2-(7-Iodo-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl)éthyl]acétamide

Préparation 245 : N-[2-(5-Bromobenzo[*b*]furan-3-yl)éthyl]acétamide

15 **Préparation 246** : N-[2-(5-Iodobenzo[*b*]furan-3-yl)éthyl]acétamide

EXEMPLE 1 : N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

A 0°C et sous forte agitation, le carbonate de potassium (1,98 mmol) et le chlorure d'acétyle (1,82 mmol) sont ajoutés à une solution du produit obtenu dans la Préparation 1 (1,65 mmol)

dans un mélange de dichlorométhane et d'eau (2/1 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes puis les deux phases sont séparées. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétone/toluène/cyclohexane 30/50/20) puis recristallisé dans un mélange de cyclohexane et de toluène pour conduire à l'acétamide du titre sous la forme d'un solide blanc.

F = 104-106°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	69,49	6,60	5,40
% trouvé	69,78	6,44	5,36

EXEMPLE 2 : N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}butanamide

En procédant comme dans l'Exemple 1, mais en remplaçant le chlorure d'acétyl par le chlorure de butanoyle, on obtient le produit du titre.

F = 55-57°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	71,04	7,36	4,87
% trouvé	70,87	7,52	5,15

EXEMPLE 3 : N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}-1-cyclopropanecarboxamide

En procédant comme dans l'Exemple 1, mais en remplaçant le chlorure d'acétyl par le chlorure de l'acide cyclopropanecarboxylique, on obtient le produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

F = 96-98°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	71,54	6,71	4,91
% trouvé	71,34	6,56	4,95

EXEMPLE 4 : N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2,2,2-trifluoroacétamide

A 0°C, la pyridine (2,21 mmol) et l'anhydride trifluoroacétique (1,61 mmol) sont ajoutés successivement à une solution du produit obtenu dans la Préparation 1 (1,47 mmol) dans 5 ml de dichlorométhane. L'agitation est maintenue 16 heures à température ambiante puis le mélange est lavé à l'eau, séché sur sulfate de magnésium et évaporé. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane 50/50) puis recristallisé dans un mélange d'éthanol et d'eau pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

F = 94-96°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	57,50	4,50	4,47
% trouvé	57,11	4,49	4,49

EXEMPLE 5 : N-Méthyl-N'-(2-[7-(méthylthio)-1-naphtyl]éthyl)urée

A température ambiante l'isocyanate de méthyle (2,20 mmol) est ajouté à une solution du produit obtenu dans la Préparation 1 (1,84 mmol) dans 8 ml de pyridine. L'agitation est maintenue 16 heures à température ambiante puis le mélange réactionnel est hydrolysé puis extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution d'acide chlorhydrique 3N puis à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant acétone/toluène/cyclohexane 40/40/20) puis recristallisé dans le toluène pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

F = 156-158°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	65,66	6,61	10,21
% trouvé	65,61	6,49	9,92

EXEMPLE 6 : N-{2-[3-Benzoyl-7-(méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

A 0°C, le chlorure de benzoyle (4,44 mmol) est ajouté goutte à goutte à une suspension du trichlorure d'aluminium (7,40 mmol) dans 15 ml de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant 30 minutes puis le composé obtenu dans l'Exemple 1 en solution dans 10 ml de dichlorométhane est additionnée goutte à goutte et l'agitation est maintenue 16 heures. Après hydrolyse, les deux phases sont séparées, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant acétone/toluène/cyclohexane 30/50/20) et recristallisé dans un mélange de cyclohexane et de toluène pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

F = 126-128°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	72,70	5,82	3,85
% trouvé	72,66	5,95	3,84

EXEMPLE 7 : N-{2-[3-Benzyl-7-(méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

Une solution du produit obtenu dans l'Exemple 6 (2,06 mmol) dans l'acide trifluoroacétique (20,6 mmol) est amenée à 0°C puis l'hydru de triéthylsilane (6,18 mmol) est ajouté goutte à goutte. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant une semaine puis un quatrième équivalent d'hydru de triéthylsilane est ajouté. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures supplémentaires, puis hydrolysé et extrait par l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant : acétone/toluène/cyclohexane 30/50/20) puis recristallisé deux fois dans le toluène pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

F = 126-128°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	75,61	6,63	4,01
% trouvé	75,72	6,70	4,04

EXEMPLE 8 : N-{2-[7-(Ethylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

On place sous atmosphère d'azote et sous agitation dans un bicol le produit obtenu dans la Préparation 2 (0,01 mmol) dilué dans l'acide trifluorométhane sulfonique (0,03 mmol). L'éthanethiol (0,015 mmol) est ajouté et le mélange est porté à 65°C à l'aide d'un bain d'huile pendant 2 heures. Après avoir refroidi le milieu réactionnel, on le verse dans un mélange eau/glace. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle, puis les phases organiques sont lavées successivement à l'eau, avec une solution de soude à 10 % puis encore à l'eau. Après séchage, sur sulfate de magnésium et concentration sous pression réduite, le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle 50/50) pour donner le produit du titre pur.

F = 65-66°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	70,29	7,00	5,12
% trouvé	70,21	7,04	5,10

EXEMPLE 9 : N-{2-[7-(Propylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

En procédant comme dans l'Exemple 8 mais en remplaçant l'éthanethiol par le propanethiol, on obtient le produit du titre sous la forme d'une huile.

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	71,04	7,36	4,87
% trouvé	71,26	7,49	4,75

EXEMPLE 10 : N-[2-(7-Mercapto-1-naphtyl)éthyl]benzamide

A une solution d'hydroxyde de potassium (10 mmol) dissoute dans 15 ml d'eau et 16 ml de tétrahydrofurane, on additionne le produit obtenu dans la Préparation 5 (9 mmol) en maintenant l'agitation. La solution est refroidie à l'aide d'un bain de glace et de sel et on ajoute goutte à goutte le chlorure diméthylthiocarbamoyl (9 mmol) en solution dans le tétrahydrofurane (15 ml) sans agitation. Après une demi-heure d'agitation en maintenant le froid, le milieu réactionnel est extrait au chloroforme. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de

magnésium, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est repris dans le diphényléther (10 ml) et porté au reflux pendant une heure sous atmosphère d'azote. Le diphényléther est évaporé sous pression réduite jusqu'à obtention d'une solution d'environ 2 ml. Les 2 ml de distillat encore chauds sont versés avec précaution dans 50 ml d'hexane pour donner après refroidissement un solide isolé par filtration.

Le solide ainsi collecté est additionné à une solution d'hydroxyde de potassium (380 mg) dissout dans un mélange eau/méthanol (1 ml/10 ml). La solution est portée au reflux pendant 12 heures puis refroidie et concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris avec 20 ml de chloroforme et extrait 3 fois à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Les Exemples 11 à 36 sont obtenus en procédant comme dans l'Exemple 10 à partir du composé hydroxylé approprié.

EXEMPLE 11 : N-[2-(7-Mercapto-1-naphtyl)éthyl]heptanamide

Produit de départ : Préparation 10

EXEMPLE 12 : N-[2-(8-Allyl-7-mercapto-1-naphtyl)éthyl]-N'-cyclobutylthiourée

Produit de départ : Préparation 16

EXEMPLE 13 : N-Cyclohexyl-4-(7-mercapto-1-naphtyl)butanamide

Produit de départ : Préparation 21

EXEMPLE 14 : N-Méthyl-N'-propyl-N-[2-(7-mercapto-1-naphtyl)éthyl]urée

Produit de départ : Préparation 25

EXEMPLE 15 : N-Di-(4-Chlorophényl)méthyl-N'-[2-(7-mercapto-1-naphtyl)éthyl]urée

Produit de départ : Préparation 27

EXEMPLE 16 : N-[3-(7-Mercapto-1-naphtyl)propyl]-1-cyclohexanecarboxamide

Produit de départ : Préparation 34

EXEMPLE 17 : N-[2-(2-Mercapto-1-naphtyl)éthyl]-2,2,2-trifluoroacétamide

Produit de départ : Préparation 36

EXEMPLE 18 : N-[2-(3-Benzoyl-7-mercapto-1-naphtyl)éthyl]-N'-propylurée

Produit de départ : Préparation 42

5 **EXEMPLE 19 :** N-[2-(3-Benzyl-7-mercapto-1-naphtyl)éthyl]-1-cyclohexanecarboxamide

Produit de départ : Préparation 48

EXEMPLE 20 : N-[2-(5-Mercaptobenzo[b]furan-3-yl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 56

EXEMPLE 21 : N-[2-(4-Allyl-5-mercaptobenzo[b]thiophen-3-yl)éthyl]benzamide

10 *Produit de départ : Préparation 61*

EXEMPLE 22 : N-{2-[2-(4-Fluorobenzyl)-1-méthyl-5-mercapto-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide

Produit de départ : Préparation 69

EXEMPLE 23 : N-[2-(2-Phényl-5-mercapto-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)éthyl]-3-buténamide

15

Produit de départ : Préparation 73

EXEMPLE 24 : N-[2-(2-benzyl-5-mercaptobenzo[b]furan-3-yl)éthyl]-1-cyclopropane carboxamide

Produit de départ : Préparation 77

20

EXEMPLE 25 : N-[(6-Mercapto-3,4-dihydro-2H-4-chroményl)méthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 82

EXEMPLE 26 : N-Méthyl-3-(6-mercapto-2H-3-chroményl)propanamide

Produit de départ : Préparation 89

EXEMPLE 27 : N-[2-(6-Mercapto-3,4-dihydro-2H-4-thiochroményl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 92

EXEMPLE 28 : N-[(3-Benzyl-7-mercapto-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 94

5 **EXEMPLE 29 :** N-[2-(6-Mercapto-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 99

EXEMPLE 30 : N-[2-(5-Mercaptobenzo[d]isoxazol-3-yl)éthyl]-1-cyclopropane
carboxamide

Produit de départ : Préparation 101

10 **EXEMPLE 31 :** N-Méthyl-9-mercaptobenzo-3H-benzo[f]chromène-2-carboxamide

Produit de départ : Préparation 106

EXEMPLE 32 : N-Cyclohexyl-N'-(4-mercapto-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl)urée

Produit de départ : Préparation 110

15 **EXEMPLE 33 :** N-[2-(4-Mercapto-2,3-dihydro-1H-1-phénalényl)éthyl]-1-cyclopropane
carboxamide

Produit de départ : Préparation 113

EXEMPLE 34 : N-{{2-(2-Furylméthyl)-5-mercaptobenzo[b]thiophen-3-yl)méthyl}
acétamide

Produit de départ : Préparation 119

20 **EXEMPLE 35 :** N-{{2-(3-Phényl-2-propényl)-5-mercaptobenzo[b]thiophen-3-yl)méthyl}-
1-cyclobutanecarboxamide

Produit de départ : Préparation 121

EXEMPLE 36 : N-[[7-Mercapto-3-(2-thiényl)-1-naphtyl]méthyl]butanamide

Produit de départ : Préparation 125

Dans les Exemples 37 à 170, on procède comme dans l'Exemple 8, en remplaçant l'éthanethiol par le thiol approprié et le N-[2-(7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide par le composé hydroxylé approprié.

(Remarque : Lorsque le thiol utilisé est instable, il est préparé extemporanément et stocké sous argon).

EXEMPLE 37 : N-{2-[7-(Allylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2-phénylacétamide

Produits de départ : Préparation 3 et 2-propène-1-thiol

EXEMPLE 38 : N-{2-[7-(Cyclohexylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2-thiophénecarboxamide

Produits de départ : Préparation 7 et cyclohexanethiol

EXEMPLE 39 : N-{2-[7-(Benzylthio)-1-naphtyl]éthyl}heptanamide

Produits de départ : Préparation 10 et benzylthiol

EXEMPLE 40 : N-{2-[7-(2-Propynylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2-bromoacétamide

Produits de départ : Préparation 8 et 2-propyne-1-thiol

EXEMPLE 41 : N-{2-[7-((4-Méthylphényl)thio)-1-naphtyl]éthyl}-3-(trifluorométhyl)benzamide

Produits de départ : Préparation 6 et 4-méthylphénylthiol

EXEMPLE 42 : 2-{[8-(2-{[2-(2-Oxotétrahydro-1H-1-pyrrolyl)acétyl]amino}éthyl)-2-naphtyl]thio}benzoate de méthyle

Produits de départ : Préparation 4 et 2-mercaptobenzoate de méthyle

EXEMPLE 43 : N-{2-[7-((Cyclopropylméthyl)thio)-1-naphtyl]éthyl}-4-chlorobutanamide

Produits de départ : Préparation 9 et cyclopropylméthanethiol

EXEMPLE 44 : N-{2-[8-Allyl-7-(isopropylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 11 et isopropanethiol

EXEMPLE 45 : N-{2-[8-Allyl-7-(2-pyridylthio)-1-naphtyl]éthyl}heptanamide

Produits de départ : Préparation 12 et 2-pyridinethiol

5 **EXEMPLE 46 :** 4-[[8-(2-(Acétylamino)éthyl)-1-propényl-2-naphtyl]thio]butanoate de méthyle

Produits de départ : Préparation 13 et 4-mercaptobutanoate de méthyle

EXEMPLE 47 : N-{2-[7-(2-Butynylthio)-8-(2-propynyl)-1-naphtyl]éthyl}-2-acétamide

Produits de départ : Préparation 14 et 2-propynyl-1-thiol

10 **EXEMPLE 48 :** N-{2-[8-Hexyl-7-(hexylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2-phénylacétamide

Produits de départ : Préparation 15 et hexanethiol

EXEMPLE 49 : N-{2-[8-Allyl-7-(benzylthio)-1-naphtyl]éthyl}-N'-cyclobutylthiourée

Produits de départ : Préparation 16 et benzylthiol

15 **EXEMPLE 50 :** N-{2-[8-Hexyl-7-(cyclohexylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2-phénylacétamide

Produits de départ : Préparation 15 et cyclohexanethiol

EXEMPLE 51 : N-Méthyl-2-[7-(cyclopentylthio)-1-naphtyl]acétamide

Produits de départ : Préparation 17 et cyclopentanethiol

EXEMPLE 52 : N-Cyclobutyl-3-[7-(2-propynylthio)-1-naphtyl]propanamide

Produits de départ : Préparation 18 et 2-propynyl-1-thiol

20 **EXEMPLE 53 :** N-Propyl-4-[7-(benzylthio)-1-naphtyl]butanamide

Produits de départ : Préparation 19 et benzylthiol

EXEMPLE 54 : N-Cycl propylm' thyl-2-[7-(1H-5-imidazolylthi)-1-naphtyl]acétamid

Produits de départ : Préparation 20 et 1H-5-imidazolylthiol

EXEMPLE 55 : N-Cyclohexyl-4-[7-(phénylthio)-1-naphtyl]butanamide

Produits de départ : Préparation 21 et benzènethiol

5 **EXEMPLE 56 :** N-Allyl-3-[7-(néopentylthio)-1-naphtyl]propanamide

Produits de départ : Préparation 22 et néopentylthiol

EXEMPLE 57 : N-Cyclobutyl-N'-{2-[7-(2-propynylthio)-1-naphtyl]éthyl}urée

Produits de départ : Préparation 23 et 2-propynyl-1-thiol

10 **EXEMPLE 58 :** N-Isopropyl-N'-{2-[7-((4-(trifluorométhyl)benzyl)thio)-1-naphtyl]éthyl}
urée

Produits de départ : Préparation 24 et 4-trifluorométhylbenzylthiol

EXEMPLE 59 : N-{2-[7-(Tert-butylthio)-1-naphtyl]éthyl}-N-méthyl-N'-propylurée

Produits de départ : Préparation 25 et tert-butylthiol

15 **EXEMPLE 60 :** 2-{[8-(2-[[[(butylamino)carbothioyl]amino]éthyl)-2-naphtyl]thio]benzoate
de méthyle

Produits de départ : Préparation 26 et 2-mercaptobenzoate de méthyle

EXEMPLE 61 : N-Di-(4-chlorophényl)méthyl-N'-{2-[7-(2-pyridylthio)-1-naphtyl]éthyl}
urée

Produits de départ : Préparation 27 et 2-pyridinethiol

20 **EXEMPLE 62 :** N-{2-[7-(Cyclopentylthio)-1-naphtyl]éthyl}-N-méthyl-N'-propylurée

Produits de départ : Préparation 25 et cyclopentanethiol

EXEMPLE 63 : 4-{[8-(2-Méthoxy-1-[[[(2-morpholinoacétyl)amino]méthyl]-2-oxoéthyl)-2-naphtyl]thio]butanoate de méthyle

Produits de départ : Préparation 28 et 4-mercaptobutanoate de méthyle

EXEMPLE 64 : 3-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]-2-[7-(2-propynylthio)-1-naphtyl]
propanoate de méthyle

Produits de départ : Préparation 29 et 2-propynethiol

EXEMPLE 65 : 2-[7-(Phénylthio)-1-naphtyl]-3-[(2,2,2-trifluoroacétyl)amino]propanoate
de méthyle

Produits de départ : Préparation 30 et benzènethiol

EXEMPLE 66 : 2-[[7-(Cyclopropylméthyl)thio]-1-naphtyl]-3-[(2,2,2-trifluoroacétyl)
amino]propanoate de méthyle

Produits de départ : Préparation 30 et cyclopropylméthylthiol

EXEMPLE 67 : O-{2[7-(2-Propynylthio)-1-naphtyl]méthyl}-N-acétyl-hydroxylamine

Produits de départ : Préparation 31 et 2-propynethiol

EXEMPLE 68 : O-[[7-(Phénylthio)-1-naphtyl]méthyl]-N-(2-buténoyle)hydroxylamine

Produits de départ : Préparation 32 et benzènethiol

EXEMPLE 69 : O-[[7-(Cyclohexylméthylthio)-1-naphtyl]méthyl]-N-acétylhydroxylamine

Produits de départ : Préparation 31 et cyclohexylméthanethiol

EXEMPLE 70 : N-{3-[7-(1-Propénylthio)-1-naphtyl]propyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 33 et 1-propénethiol

EXEMPLE 71 : N-{3-[7-(Butylthio)-1-naphtyl]propyl}-1-cyclohexanecarboxamide

Produits de départ : Préparation 34 et butanethiol

EXEMPLE 72 : N-{3-[7-(Benzylthio)-1-naphtyl]propyl}-N'-propylthiourée

Produits de départ : Préparation 35 et benzylthiol

EXEMPLE 73 : N-{3-[7-([1-Isopropyl-2-propynyl]thio)-1-naphtyl]propyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 33 et 1-isopropyl-2-propynylthiol

EXEMPLE 74 : N-{2-[2(Phénylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2,2,2-trifluoroacétamide

Produits de départ : Préparation 36 et benzénethiol

EXEMPLE 75 : N-{2-[2-(2-Pyridylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2-buténamide

Produits de départ : Préparation 37 et 2-pyridinethiol

5 **EXEMPLE 76 :** N-{2-[2-(2-Cyclohexenylthio)-1-naphtyl]éthyl}-1-cyclohexane
carboxamide

Produits de départ : Préparation 38 et 2-cyclohexenylthiol

EXEMPLE 77 : N-{1-Méthyl-2-[2-(propylthio)-1-naphtyl]éthyl}propanamide

Produits de départ : Préparation 39 et propanethiol

10 **EXEMPLE 78 :** N-{2-[7-(Allylthio)-3-phényl-1-naphtyl]éthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 40 et 2-propènethiol

EXEMPLE 79 : N-{2-[7-(Benzylthio)-3-phényl-1-naphtyl]éthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 40 et benzylthiol

15 **EXEMPLE 80 :** 2-{[8-(2-[Acétylamino]éthyl)-6-benzoyl-2-naphtyl]thio}benzoate de
méthyle

Produits de départ : Préparation 41 et 2-mercaptobenzoate de méthyle

EXEMPLE 81 : N-{2-[3-Benzoyl-7-(2-propynylthio)-1-naphtyl]éthyl}-N'-propylurée

Produits de départ : Préparation 42 et 2-propynylthiol

20 **EXEMPLE 82 :** N-{2-[3-(Cyclopropylcarbonyl)-7-(isopropylthio)-1-naphtyl]éthyl}-1-
cyclobutanecarboxamide

Produits de départ : Préparation 43 et isopropanethiol

EXEMPLE 83 : N-{2-[7-(Cyclopentylthio)-3-(cyclopropylcarbonyl)-1-naphtyl]éthyl}-N'-
propylurée

Produits de départ : Préparation 44 et cyclopentanethiol

EXEMPLE 84 : N-{2-[3,7-Di-(1-propénylthio)-1-naphtyl]éthyl}propanamide

Produits de départ : Préparation 45 et 1-propènethiol

Remarque : On procède comme dans les exemples précédents mais on utilise deux fois plus d'équivalents du thiol.

5 **EXEMPLE 85 :** 4-{[6-(Acétyloxy)-8-(2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]éthyl)-2-naphtyl]thio}butanoate de méthyle

Produits de départ : Préparation 46 et 4-mercaptoputanoate de méthyle

EXEMPLE 86 : N-{2-[(3-Benzyl-7-[(2,5-dihydro-1H-4-imidazolylthio)éthyl]-1-naphtyl]éthyl}pentanamide

10 *Produits de départ : Préparation 47 et 2,5-dihydro-1H-4-imidazolethiol*

EXEMPLE 87 : N-{2-[3-Benzyl-7-(benzylthio)-1-naphtyl]éthyl}-N'-cyclohexylurée

Produits de départ : Préparation 48 et benzylthiol

EXEMPLE 88 : N-Cyclohexyl-N'-{2-[3-éthyl-7-(isobutylthio)-1-naphtyl]éthyl}urée

Produits de départ : Préparation 49 et isobutanethiol

15 **EXEMPLE 89 :** N-{2[3-(Cyclopropylméthyl)-7-(hexylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 50 et hexanethiol

EXEMPLE 90 : N-{[5-(Phénylthio)benzofuran-3-yl]méthyloxy}-N'-propylthiourée

Produits de départ : Préparation 51 et benzènethiol

EXEMPLE 91 : N-{3-[5-([1-Méthyl-2-propynyl]thio)benzo[b]furan-3-yl]propyl}acétamide

20

Produits de départ : Préparation 52 et 1-méthyl-2-propynethiol

EXEMPLE 92 : N-[2-(2-Méthyl-5-{[4-(trifluorométhyl)benzyl]thio}benzo[b]furan-3-yl)éthyl]heptanamide

Produits de départ : Préparation 53 et 4-trifluorométhylbenzènethiol

EXEMPLE 93 : N-Méthyl-4-[5-(cyclohexylthi)benzo[b]furan-3-yl]butanamide

Produits de départ : Préparation 54 et cyclohexanethiol

EXEMPLE 94 : N-{2-(4-Allyl-[5-[(3-phényl-2-propényl)thio]benzo[b]furan-3-yl]éthyl}benzamide

5 *Produits de départ : Préparation 55 et 3-phényl-2-propanethiol*

EXEMPLE 95 : N-{2-[5-(2-Pyridylthio)benzo[b]furan-3-yl]éthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 56 et 2-pyridinethiol

EXEMPLE 96 : O-[[5-[(1-(Tert-butyl)-2-propynyl)thio]benzothiophen-3-yl]méthyl]-N-thiopropionylhydroxylamine

10 *Produits de départ : Préparation 57 et 1-tert-butyl-2-propynethiol*

EXEMPLE 97 : N-{3-[5-(Benzylthio)benzo[b]thiophen-3-yl]propyl}-1-cyclopropane carboxamide

Produits de départ : Préparation 58 et benzylthiol

EXEMPLE 98 : N-[[2-Benzyl-5-(3-buténylthio)benzo[b]thiophen-3-yl]méthyl]acétamide

15 *Produits de départ : Préparation 59 et 3-butènethiol*

EXEMPLE 99 : 2{[3-(Acétylamino)méthyl]thiéno[3,2-b]pyridin-5-yl]thio}benzoate de méthyle

Produits de départ : Préparation 60 et 2-mercaptopbenzoate de méthyle

EXEMPLE 100 : N-{2-[4-Allyl-5-(allylthio)benzo[b]thiophen-3-yl]éthyl}benzamide

20 *Produits de départ : Préparation 61 et 2-propène-1-thiol*

EXEMPLE 101 : N-{2-[5-[(3-Phényl-2-propényl)thio]-1H-4-indolyl]éthyl}-1-cyclopropane carb xamide

Produits de départ : Préparation 62 et 3-phényl-2-propènethiol

EXEMPLE 102 : N-Méthyl-4-[5-(2-propynylthio)-1H-3-indolyl]butanamide

Produits de départ : Préparation 63 et 2-propynethiol

EXEMPLE 103 : N-{2-[5-(2-Pyridylthio)-1H-3-indolyl]éthyl}-2-morpholinoacétamide

Produits de départ : Préparation 64 et 2-pyridinethiol

5 **EXEMPLE 104 : N-Benzyl-N'-{2-[5-(tert-butylthio)-1H-3-indolyl]éthyl}urée**

Produits de départ : Préparation 65 et tert-butylthiol

EXEMPLE 105 : N-{2-[5-([Cyclopentylméthyl]thio)-1H-3-indolyl]éthyl}benzamide

Produits de départ : Préparation 66 et cyclopentylméthanethiol

10 **EXEMPLE 106 : N-{2-[1-Méthyl-2-Phényl-5-(propylthio)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide**

Produits de départ : Préparation 67 et propanethiol

EXEMPLE 107 : N-{2-[2-(2-Méthoxyphényl)-1-méthyl-5-(2-propynylthio)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 68 et 2-propynethiol

15 **EXEMPLE 108 : N-{2-[2-(4-Fluorobenzyl)-1-méthyl-5-{[4-(trifluorométhyl)benzyl]thio}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide**

Produits de départ : Préparation 69 et 4-trifluorométhylbenzylthiol

EXEMPLE 109 : N-[2-(2-Benzyl-1-méthyl-5-[(3-phényl-2-propényl)thio]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)éthyl]acétamide

20 *Produits de départ : Préparation 70 et 3-phényl-2-propènethiol*

EXEMPLE 110 : N-{2-[5-(2-Pyridylthio)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 71 et 2-pyridinethiol

EXEMPLE 111 : N-{2-[5-(1-Propénylthio)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl]éthyl}-2,2,2-trifluoroacétamide

Produits de départ : Préparation 72 et 1-propènethiol

EXEMPLE 112 : N-{2-[5-([1-Cyclohexyl-2-propynyl]thio)-2-phényl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 73 et 1-cyclohexyl-2-propynethiol

EXEMPLE 113 : N-{2-[5-(2-Cyclohexénylthio)-2-phényl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 73 et 2-cyclohexénethiol

EXEMPLE 114 : 2-{[3-(2-[(Cyclobutylcarbonyl)amino]éthyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl]thio}benzoate de méthyle

Produits de départ : Préparation 75 et 2-mercaptobenzoate de méthyle

EXEMPLE 115 : N-{2-[5-(Benzylthio)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl]éthyl}-N'-butylthiourée

Produits de départ : Préparation 76 et benzylthiol

EXEMPLE 116 : N-{2-[5-(Allylthio)-2-benzylbenzo[*b*]furan-3-yl]éthyl}-1-cyclopropane carboxamide

Produits de départ : Préparation 77 et 2-propènethiol

EXEMPLE 117 : N-{2-[5-(*Tert*-butylthio)-2-benzylbenzo[*b*]furan-3-yl]éthyl}-1-cyclopropanecarboxamide

*Produits de départ : Préparation 77 et *tert*-butylthiol*

EXEMPLE 118 : N-{2-[6-(2-Cyclohexénylthio)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl]éthyl}-1-cycl propanecarboxamide

Produits de départ : Préparation 78 et 2-cyclohexénethiol

EXEMPLE 119 : N-{2-[5-(3-Butynylthio)-2-benzylbenzo[b]furan-3-yl]éthyl}-1-cyclopropanecarboxamide

Produits de départ : Préparation 77 et 3-butynylthiol

EXEMPLE 120 : N-{2-[5-(Propylthio)-2-phénylbenzo[b]thiophène-3-yl]éthyl}acétamide

5 *Produits de départ : Préparation 210 et propylthiol*

EXEMPLE 121 : N-{{6-([1-Méthyl-1H-2-imidazolyl]thio)-3,4-dihydro-2H-3-yl-chroményl}méthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 79 et 1-méthyl-1H-2-imidazolylthiol

EXEMPLE 122 : N-{{6-(Allylthio)-3,4-dihydro-2H-3-chroményl}méthyl}-1-cyclopropane
10 carboxamide

Produits de départ : Préparation 80 et 2-propènethiol

EXEMPLE 123 : N-{2-[5-(2-Cyclohexenylthio)benzo[b]thiophène-3-yl]éthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 211 et 2-cyclohexènethiol

EXEMPLE 124 : N-{{6-(Benzylthio)-3,4-dihydro-2H-4-chroményl}méthyl}acétamide

15 *Produits de départ : Préparation 82 et benzylthiol*

EXEMPLE 125 : 2-{{4-([Butyrylamino]méthyl)-3,4-dihydro-2H-6-chroményl}thio}
benzoate de méthyle

Produits de départ : Préparation 83 et 2-mercaptopbenzoate de méthyle

EXEMPLE 126 : N-{2-[6-((4-Trifluorométhyl)benzyl)thio)-3,4-dihydro-2H-4-chroményl]
20 éthyl}-3-buténamide

Produits de départ : Préparation 84 et 4-trifluorométhylbenzylthiol

EXEMPLE 127 : N-{2-[6-(2-Propynylthio)-3,4-dihydro-2H-4-chroményl]éthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 85 et 2-propynethiol

EXEMPLE 128 : N-{2-[6-([Cyclopropylméthyl]thi)-3,4-dihydro-2H-4-chroményl]éthyl}-
2-phénylacétamide

Produits de départ : Préparation 86 et cyclopropylméthanethiol

EXEMPLE 129 : N-{[6-(Cyclobutylthio)-2H-3-chroményl]méthyl}acétamide

5 *Produits de départ : Préparation 87 et 2-cyclobutanethiol*

EXEMPLE 130 : N-{[6-(Allylthio)-2H-3-chroményl]méthyl}butanamide

Produits de départ : Préparation 88 et 2-propènethiol

EXEMPLE 131 : N-Méthyl-3-{6-[(1-isopropyl-2-propynyl)thio]-2H-3-chroményl}
propanamide

10 *Produits de départ : Préparation 89 et 1-isopropyl-2-propynethiol*

EXEMPLE 132 : N-{[6-(Benzylthio)-2-phényl-2H-3-chroményl]méthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 90 et benzylthiol

EXEMPLE 133 : N-{[2-Phényl-6-(2-pyridylthio)-2H-3-chroményl]méthyl}butanamide

Produits de départ : Préparation 91 et 2-pyridinethiol

15 **EXEMPLE 134** : 2-{[4-(2-(Acétylamino)éthyl)-3,4-dihydro-2H-6-thiochroményl]thio}
benzoate de méthyle

Produits de départ : Préparation 92 et 2-mercapto benzoate de méthyle

EXEMPLE 135 : N-{[3-Phényl-7-[(3-phényl-2-propényl)thio]-1,4-benzodioxin-2-yl]
méthyl}acétamide

20 *Produits de départ : Préparation 93 et 3-phényl-2-propènethiol*

EXEMPLE 136 : N-{[3-Benzyl-7-(2-propénylthio)-1,4-benzodioxin-2-yl]méthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 94 et 2-propènethiol

EXEMPLE 137 : N-{{7-(2-Cyclohexénylthio)-1,4-benz dioxin-2-yl)méthyl}-1-cyclopropanecarboxamide

Produits de départ : Préparation 95 et 2-cyclohexèthiol

EXEMPLE 138 : N-{2-[5-(Isopentylthio)benzo[b]thiophèn-3-yl]éthyl}acrylamide

Produits de départ : Préparation 212 et isopentanethiol

EXEMPLE 139 : N-{2-[7-(2-Propynylthio)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl]éthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 97 et 2-propynethiol

EXEMPLE 140 : 4-{{3-(2-Anilino-2-oxoéthyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}thio}butanoate de méthyle

Produits de départ : Préparation 98 et 4-mercaptobutanoate de méthyle

EXEMPLE 141 : N-{2-[7-(2-Pyridylthio)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl]éthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 97 et 2-pyridinethiol

EXEMPLE 142 : N-{{6-(Cyclopentylthio)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)méthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 99 et cyclopentanethiol

EXEMPLE 143 : N-{3-[7-(1-Propénylthio)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl]propyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 100 et 1-propènethiol

EXEMPLE 144 : N-[8-(Ethylthio)-5-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalényl]acétamide

Produits de départ : Préparation 220 et éthanethiol

EXEMPLE 145 : N-{2-[5-(Cycl butylthio)-benzo[d]isoxazol-3-yl]éthyl}-1-cyclopropane carboxamide

Produits de départ : Préparation 101 et cyclobutanethiol

EXEMPLE 146 : N-{2-[7-((4-Méthylphényl)thio)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl]éthyl}
acétamide

Produits de départ : Préparation 219 et 4-méthyl-benzèthiol

EXEMPLE 147 : N-[9-(Allylthio)-2,3,6,10b-tétrahydro-1H-benzo[f]chromèn-2-yl]
acétamide

Produits de départ : Préparation 102 et 2-propènethiol

EXEMPLE 148 : N-[9-(Isobutylthio)-2,3,6,10b-tétrahydro-1H-benzo[f]chromèn-2-yl]-2-
cyclopropylacétamide

Produits de départ : Préparation 103 et isobutanethiol

EXEMPLE 149 : N-[9-(Phénylthio)-2,3,6,10b-tétrahydro-1H-benzo[f]chromèn-1-yl]
butanamide

Produits de départ : Préparation 104 et benzèthiol

EXEMPLE 150 : N-[[9-(Benzylthio)-2,3,6,10b-tétrahydro-1H-benzo[f]chromèn-1-yl]
méthyl]acétamide

Produits de départ : Préparation 105 et benzylthiol

EXEMPLE 151 : 2-{[2-([Méthylamino]carbonyl)-6,10b-dihydro-3H-benzo[f]chromèn-9-yl]
thio}benzoate de méthyle

Produits de départ : Préparation 106 et 2-mercaptobenzoate de méthyle

EXEMPLE 152 : N-[4-(Butylthio)-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl]propanamide

Produits de départ : Préparation 107 et butanethiol

EXEMPLE 153 : N-{4-[(1-Méthyl-1H-2-imidazolyl)thio]-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl}-2-
méthylpropanamide

Produits de départ : Préparation 108 et 1-méthyl-1H-2-imidazolethiol

EXEMPLE 154 : N-Cyclopropyl-N'-[4-(phénylthio)-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl]thi urée

Produits de départ : Préparation 109 et benzènethiol

EXEMPLE 155 : N-Cyclohexyl-N'-{4-[(4-[trifluorométhyl]phényl)thio]-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl}urée

Produits de départ : Préparation 110 et 4-trifluorométhylbenzènethiol

5 **EXEMPLE 156 :** N-[4,9-Di(tert-butylthio)-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl]acétamide

Produits de départ : Préparation 111 et tert-butylthiol

EXEMPLE 157 : N-{[4-(Benzylthio)-2,3-dihydro-1H-1-phénalényl]méthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 112 et benzylthiol

10 **EXEMPLE 158 :** 2-{[1-(2-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]éthyl)-2,3-dihydro-1H-4-phénalényl]thio}benzoate de méthyle

Produits de départ : Préparation 113 et 2-mercaptobenzoate de méthyle

EXEMPLE 159 : N-Méthyl-N'-{[4,9-di-([3-phényl-2-propényl]thio)-2,3-dihydro-1H-1-phénalényl]méthyl}urée

Produits de départ : Préparation 114 et 3-phényl-2-propènethiol

15 **Remarque :** On procède comme dans l'Exemple 84

EXEMPLE 160 : N-[6-(Cyclopropylthio)-1,3,4,5-tétrahydrobenzo[cd]indol-4-yl]acétamide

Produits de départ : Préparation 115 et cyclopropanethiol

EXEMPLE 161 : N-[6-(2-Cyclohexenylthio)-4,5-dihydro-3H-benzo[cd]isobenzofuran-4-yl]acétamide

20 *Produits de départ : Préparation 116 et 2-cyclohexenethiol*

EXEMPLE 162 : N-[6-(Benzylthio)-4,5-dihydro-3H-naphto[1,8-bc]thiophen-4-yl]acétamide

Produits de départ : Préparation 117 et benzylthiol

EXEMPLE 163 : N-Cyclobutyl-6-(2-pyridylthio)-4,5-dihydro-3H-benzo[cd]isobenzofuran-4-carboxamide

Produits de départ : Préparation 118 et 2-pyridinethiol

EXEMPLE 164 : N-{[2-(2-Furylméthyl)-5-(2-propynylthio)benzo[b]furan-3-yl]méthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 119 et 2-propynethiol

EXEMPLE 165 : N-{[5-([Cyclobutylméthyl]thio)-2(3-pyridylméthyl)benzo-[b]furan-3-yl]méthyl}benzamide

Produits de départ : Préparation 120 et cyclobutylméthanethiol

EXEMPLE 166 : N-{[5-(2-Cyclohexenylthio)-2-(3-phényl-2-propényl)benzo[b]thiophen-3-yl]méthyl}-1-cyclobutanecarboxamide

Produits de départ : Préparation 121 et 2-cyclohexenethiol

EXEMPLE 167 : N-{2-[7-(2-Buténylthio)-3-(2-naphtyl)-1-naphtyl]éthyl}heptanamide

Produits de départ : Préparation 122 et 2-butènethiol

EXEMPLE 168 : 4-[2-(Benzoylamino)éthyl]-6-(tert-butylthio)-2-naphtyl trifluorométhanesulfonate

Produits de départ : Préparation 123 et tert-butanethiol

EXEMPLE 169 : N-{2-[3-(3-Phényl-2-propényl)-7-(2-pyridylthio-1-naphtyl]éthyl}-2-cyclohexylacétamide

Produits de départ : Préparation 124 et 2-pyridinethiol

EXEMPLE 170 : N-{[7-([4-Isopropylphényl]thio)-3-(2-thiényl)-1-naphtyl]méthyl}butanamide

Produits de départ : Préparation 125 et 4-isopropylphénylthiol

EXEMPLE 171 : N-{2-[7-[(Cyclopropylméthyl)sulfinyl]-1-naphtyl]éthyl}-4-chlorobutanamide

On additionne le produit obtenu dans l'Exemple 43 (10 mmol) à une solution aqueuse 0,5M de périodate de sodium (21 ml, 10,5 mmol) à 0°C. L'agitation à 0-5°C est maintenue pendant la nuit. La solution est filtrée et le filtrat extrait au chloroforme.

La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice pour conduire au composé du titre.

Dans les Exemples 172 à 184 on procède de la même façon que dans l'Exemple 171 à partir du thioéther approprié.

EXEMPLE 172 : N-{2-[7-(Cyclohexylsulfinyl)-8-hexyl-1-naphtyl]éthyl}-2-phénylacétamide
Produit de départ : Exemple 50

EXEMPLE 173 : N-Cyclopropylméthyl-2-[7-(1H-5-imidazolylsulfinyl)-1-naphtyl]acétamide
Produit de départ : Exemple 54

EXEMPLE 174 : N-{1-Méthyl-2-[2-(propylsulfinyl)-1-naphtyl]éthyl}propanamide
Produit de départ : Exemple 77

EXEMPLE 175 : N-{2-[3-(Cyclopropylcarbonyl)-7-(isopropylsulfinyl)-1-naphtyl]éthyl}-1-cyclobutanecarboxamide
Produit de départ : Exemple 82

EXEMPLE 176 : N-{2-[2-Méthyl-5-[4-(trifluorométhyl)benzyl]sulfinyl]benzo[b]furan-3-yl]éthyl}heptamide
Produit de départ : Exemple 92

EXEMPLE 177 : N-{3-[5-(Benzylsulfinyl)benzo[b]thiophène-3-yl]propyl}-1-cyclopropane carboxamide
Produit de départ : Exemple 97

EXEMPLE 178 : N-{2-[5-([Cyclopentylméthyl]sulfinyl)-1H-3-indolyl]éthyl}benzamide
Produit de départ : Exemple 105

EXEMPLE 179 : N-{2-[5-(2-Pyridylsulfinyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]éthyl}
acétamide
Produit de départ : Exemple 110

EXEMPLE 180 : N-{2-[2-Benzyl-5-(tert-butylsulfinyl)benzo[b]furan-3-yl]éthyl}-1-
cyclopropanecarboxamide
Produit de départ : Exemple 117

EXEMPLE 181 : N-{{6-(Benzylsulfinyl)-3,4-dihydro-2H-4-chroményl}méthyl}acétamide
Produit de départ : Exemple 124

EXEMPLE 182 : N-{2-[5-(Cyclobutylsulfinyl)benzo[d]isoxazol-3-yl]éthyl}-1-cyclopropane
carboxamide
Produit de départ : Exemple 145

EXEMPLE 183 : N-[4,9-Di-(tert-butylsulfinyl)-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl]acétamide
Produit de départ : Exemple 156

EXEMPLE 184 : N-{{5-(Cyclobutylméthyl)sulfinyl-2-(2-furylméthyl)benzo[b]furan-3-yl}
méthyl}benzamide
Produit de départ : Exemple 165

EXEMPLE 185 : N-{2-[7-(Benzylsulfonyl)-1-naphtyl]éthyl}heptanamide

Le produit obtenu dans l'Exemple 39 (10 mmol) est dissous dans 40 ml de méthanol et refroidi à 0°C à l'aide d'un bain de glace. On ajoute une solution à 49,5 % de KHSO₅ (30 mmol) dans l'eau (40 ml). L'agitation est maintenue 4 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite dilué dans l'eau et extrait 3 fois au chloroforme. Les phases organiques sont regroupées,

lavées à l'eau, avec une solution saturée en NaCl puis séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit du titre est obtenu après chromatographie sur gel de silice.

Les exemples 186 à 193 sont obtenus en procédant comme dans l'Exemple 185 à partir du thioéther correspondant.

5 **EXEMPLE 186 : N-Cyclohexyl-4-[7-(phénylsulfonyl)-1-naphthyl]butanamide**

Produit de départ : Exemple 55

EXEMPLE 187 : N-{1-Méthyl-2-[2-(propylsulfonyl)-1-naphthyl]éthyl}propanamide

Produit de départ : Exemple 77

10 **EXEMPLE 188 : N-Méthyl-4-[5-(cyclohexylsulfonyl)benzo[b]furan-3-yl]butanamide**

Produit de départ : Exemple 93

EXEMPLE 189 : N-{2-[1-Méthyl-2-phényl-5-(propylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide

Produit de départ : Exemple 106

15 **EXEMPLE 190 : N-{2-[6-([Cyclopropylméthyl]sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-4-chroményl]éthyl}-2-phénylacétamide**

Produit de départ : Exemple 128

EXEMPLE 191 : N-{[6-(Cyclopentylsulfonyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]méthyl}acétamide

Produit de départ : Exemple 142

20 **EXEMPLE 192 : N-[4-(Butylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl]propanamide**

Produit de départ : Exemple 152

EXEMPLE 193 : N-Cyclobutyl-6-(2-pyridylsulfonyl)-4,5-dihydro-3H-benz [cd]isobenzofuran-4-carboxamide

Produit de départ : Exemple 163

EXEMPLE 194 : 8-[2-(Benzoylamino)éthyl]-2-naphtyl propanethioate

A un mélange d'acide propanoïque (30 mmol) et du produit obtenu dans l'Exemple 10 (31 mmol), on ajoute de l'ester de polyphosphate (20 mL) et on agite le mélange réactionnel pendant 15 heures à température ambiante. Le mélange est alors traité par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (200 mL) et extraite au chloroforme (3 x 30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

(L'ester de polyphosphate est préparé selon la méthode décrite par W. Pollmann et al., Biochem. Biophys. Acta, 80 (1), 1964).

Les exemples 195 à 204 sont préparés selon le procédé de l'Exemple 194 à partir des réactifs appropriés.

EXEMPLE 195 : 1-Allyl-8-{2-[(cyclobutylamino)carbothioyl]amino}éthyl}-2-naphtyl benzènegarbothioate

Produit de départ : Exemple 12

EXEMPLE 196 : 3-[2-(Acétylamino)éthyl]-2-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl cyclopentane carbothioate

Produit de départ : Exemple 23

EXEMPLE 197 : 1-{2-[(2,2,2-Trifluoroacétyl)amino]éthyl}-2-naphtyl-2-pentènethioate

Produit de départ : Exemple 17

EXEMPLE 198 : 6-Benzoyl-8-{2-[(propylamino)carbonyl]amino}éthyl}-2-naphtyl-4-(trifluorométhyl)-1-benzènegarbothioate

Produit de départ : Exemple 18

EXEMPLE 199 : 4-Allyl-3-[2-(benzoylamino)éthyl]benzo[b]thiophen-5-yl-2-cyclobutyl éthanethioate

Produit de départ : Exemple 21

EXEMPLE 200 : 2-Benzyl-3-{2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]éthyl}benz [b]furan-5-yl
2-(2-oxotétrahydro-1H-1-pyrrolyl)éthanethioate

Produit de départ : Exemple 24

EXEMPLE 201 : 3-[3-(Méthylamino)-3-oxopropyl]-2H-6-chroményl-2-morpholino
éthanethioate

Produit de départ : Exemple 26

EXEMPLE 202 : 3-[(Acétylamino)méthyl]-2-benzyl-1,4-benzodioxin-6-yl-2-furan
carbothioate

Produit de départ : Exemple 28

EXEMPLE 203 : 1-{2-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]éthyl}-2,3-dihydro-1H-4-phénalényl
éthanethioate

Produit de départ : Exemple 33

EXEMPLE 204 : 8-[(Butanoylamino)méthyl]-6-(2-thiényl)-2-naphtyl-2-butènethioate

Produit de départ : Exemple 36

EXEMPLE 205 : 8-[(Heptanoylamino)méthyl]-2-naphtyl-(propylamino)méthanethioate

Le propylisocyanate (11 mmol) et le produit obtenu dans l'Exemple 11 (10 mmol) sont mis en solution dans la diméthylformamide (20 mL). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 16 heures sous atmosphère d'azote. Après évaporation de la diméthylformamide, le résidu est chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Dans les exemples 206 à 209 on procède comme dans l'Exemple 205 à partir des réactifs appropriés.

EXEMPLE 206 : 3-[2-(Acétylamino)éthyl]-2-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl
(cyclohexylamino)méthanethioate

Produit de départ : Exemple 23

EXEMPLE 207 : 1-{2-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]éthyl}-2,3-dihydro-1*H*-4-phénalényl
(propylamino)méthanethioate

Produit de départ : Exemple 33

EXEMPLE 208 : 3-[[[(Cyclobutylcarbonyl)amino]méthyl]-2-(3-phényl-2-propényl)benzo
[*b*]thiophène-5-ylanilinométhanethioate

Produit de départ : Exemple 35

EXEMPLE 209 : 8-[(Butanoylamino)méthyl]-6-(2-thiényl)-2-naphtyl(benzylamino)
méthanethioate

Produit de départ : Exemple 36

EXEMPLE 210 : 9-[4-(Cyclohexylamino)-4-oxobutyl]-1-méthylnaphto[2,1-*b*]thiophène-2-
carboxylate d'éthyle

Stade A : 2-[[8-[4-(Cyclohexylamino)-4-oxobutyl]-2-naphtyl]sulfanyl]-3-oxobutanoate
d'éthyle

A une solution bouillante du produit obtenu dans l'Exemple 13 (34 mmol) dans 70 mL du xylène
anhydre, on ajoute sous agitation énergique en une heure du sodium (34 mmol). On maintient
l'agitation sous reflux pendant 2 heures et on laisse refroidir à environ 80°C. On ajoute alors
goutte à goutte le chloro-2 acétylacétate d'éthyle (38 mmol). On chauffe à nouveau au reflux
pendant une heure. Après refroidissement la phase organique est lavée à l'eau, séchée et
concentrée à sec sous pression réduite pour conduire au produit du titre.

Stade B : 9-[4-(Cyclohexylamino)-4-oxobutyl]-1-méthylnaphto[2,1-*b*]thiophène-2-
carboxylate d'éthyle

A 5 mL d'acide sulfurique ($d=1,81$), on ajoute en une seule fois le produit obtenu au stade A
(18 mmol). La température du milieu réactionnel monte rapidement à environ 80°C. Après
5 minutes d'agitation on le verse dans 100 mL d'eau glacée. On extrait ensuite avec du
dichlorométhane. La phase organique est alors lavée à l'eau, puis avec une solution saturée

d'hydrogénocarbonate de sodium, puis encore à l'eau. La phase organique est alors séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié pour conduire au produit du titre.

Dans les exemples 211 à 215 on procède comme dans l'Exemple 210 à partir des réactifs appropriés.

EXEMPLE 211 : 9-{2-[(Di(4-chlorophényl)méthyl)amino]carbonyl}aminoéthyl-1-éthyl-*naphto*[2,1-*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle

Produit de départ : Exemple 15

EXEMPLE 212 : 10-{3-[(Cyclohexylcarbonyl)amino]propyl}-1-méthyl-3*H*-benzo[*f*]thiochromène-3-carboxylate d'éthyle

Produit de départ : Exemple 16

EXEMPLE 213 : 9-[(Acétylamino)méthyl]-1-méthyl-8,9-dihydro-7*H*-thiéno[3,2-*f*]chromène-2-carboxylate d'isopropyle

Produit de départ : Exemple 25

EXEMPLE 214 : 10-[2-(Acétylamino)éthyl]-1-méthyl-3,8,9,10-tétrahydrothiopyrano[3,2-*f*]thiochromène-3-carboxylate d'éthyle

Produit de départ : Exemple 27

EXEMPLE 215 : 8-[(Cyclobutylcarbonyl)amino]méthyl-1-isopropyl-7-(3-phényl-2-propényl)thiéno[3',2' : 3,4]benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate de méthyle

Produit de départ : Exemple 35

EXEMPLE 216 : 9-{2-[(Di(4-chlorophényl)méthyl)amino]carbonyl}aminoéthyl-1-éthyl-3-oxo-3*H*-3λ⁴-*naphto*[2,1-*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle

On procède comme dans l'Exemple 171 à partir de l'Exemple 211.

EXEMPLE 217 : 10-{3-[(Cyclohexylcarbonyl)amino]propyl}-1-méthyl-4,4-dioxo-3,4-dihydro-4λ⁶-benzo[f]thiochromène-3-carboxylate d'éthyle

On procède comme dans l'Exemple 185 à partir de l'Exemple 212.

EXEMPLE 218 : N-[2-(1-Oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[f]thiochromène-10-yl)éthyl]-3-(trifluorométhyl)benzamide

Stade A : 3-{[8-(2-{[3-(Trifluorométhyl)benzoyl]amino}éthyl)-2-naphtyl]sulfanyl}propanoate d'éthyle

On procède comme dans l'Exemple 8, mais en remplaçant l'éthanethiol par le 3-mercapto propanoate d'éthyle et en prenant le produit de la Préparation 6.

Stade B : Acide 3-{[8-(2-{[3-(Trifluorométhyl)benzoyl]amino}éthyl)-2-naphtyl]sulfonyl}propanoïque

Au produit obtenu dans le stade A (4 mmol) en solution dans le méthanol (10 mL), on additionne une solution aqueuse de K₂CO₃ 0,5N (10 mL).

Lorsque la réaction n'évolue plus, on acidifie la solution jusqu'à pH6 à l'aide d'une solution d'HCl 1N. Le milieu réactionnel est extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, concentrée sous pression réduite et chromatographiée sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Stade C : Chlorure de 3-{[8-(2-{[3-(Trifluorométhyl)benzoyl]amino}éthyl)-2-naphtyl]sulfonyl}propanoyle

Le produit obtenu au stade B (3 mmol) dissous dans le chlorure de thionyle est agité à 60°C sous courant d'azote pendant une heure. Le chlorure de thionyle est évaporé sous pression réduite et le résidu est séché à l'aide d'une pompe à palettes pour conduire au produit du titre.

Stade D : N-[2-(1-Oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[f]thiochromène-10-yl)éthyl]-3-(trifluorométhyl)benzamide

Le produit obtenu au stade C (3 mmol) en solution dans le 1,1,2,2-tétrachloroéthane (30 mL) est versé goutte à goutte à une solution de chlorure d'aluminium (10 mmol) dans le même solvant (20 mL) sous azote. On porte le mélange réactionnel à 60°C sous agitation jusqu'à ce que la réaction n'évolue plus. On verse alors la solution dans un mélange glace (10 g) / HCl concentré (0,3 mL) et on maintient l'agitation pendant une heure. La phase aqueuse est extraite au chloroforme (2 fois), puis les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, concentrées sous pression réduite puis chromatographiées sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Dans les exemples 219 à 228, on procède comme dans l'Exemple 218 mais en utilisant le thiol et la préparation appropriés pour obtenir le produit du titre.

EXEMPLE 219 : N-Cyclopropylméthyl-2-(1-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[f]thiochromèn-10-yl)acétamide

Produit de départ : Préparation 20

EXEMPLE 220 : N-[2-(2,2-Diméthyl-1-oxo-1,2-dihydronaphto[2,1-b]thiophèn-9-yl)éthyl]-N-méthyl-N'-propylurée

Produit de départ : Préparation 25

EXEMPLE 221 : N-[3-(1-Oxo-2,3,7,8,9,10-hexahydro-1H-benzo[f]thiochromèn-10-yl)propyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 100

EXEMPLE 222 : N-[2-(8-Benzyl-1-oxo-1,2-dihydro-1H-benzo[f]thiochromèn-10-yl)éthyl]-1-cyclohexanecarboxamide

Produit de départ : Préparation 48

EXEMPLE 223 : N-Méthyl-4-(7,7-diméthyl-8-oxo-7,8-dihydrothiéno[3',2':3,4]benzo[f]furan-1-yl)butanamide

Produit de départ : Préparation 54

EXEMPLE 224 : N-[(2-Benzyl-9-oxo-8,9-dihydro-7H-thi'no[3,2-f]thiochromèn-1-yl)
méthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 59

EXEMPLE 225 : N-[2-(7,7-Diméthyl-9-oxo-3,7,8,9-tétrahydrothiopyrano[3,2-e]indol-1-yl)
éthyl]benzamide

Produit de départ : Préparation 66

EXEMPLE 226 : N-[(1-Oxo-1,7,8,9-tétrahydro-2H-thiéno[3,2-f]chromèn-9-yl)méthyl]
acétamide

Produit de départ : Préparation 82

EXEMPLE 227 : N-{[1-Oxo-8-(3-phényl-2-propényl)-2,3-dihydro-1H-benzo[f]
thiochromèn-10-yl]méthyl}-2-cyclohexylacétamide

Produit de départ : Préparation 124

EXEMPLE 228 : N-[(3-Benzyl-9-oxo-8,9-dihydrothiéno[2',3':5,6]benzo[b][1,4]dioxin-2-yl)
méthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 94

EXEMPLE 229 : N-[2-(2,3-Dihydro-1H-benzo[f]thiochromèn-9-yl)éthyl]-3-
(trifluorométhyl)benzamide

Le composé de l'Exemple 218 (3 mmol) est solubilisé dans l'acide acétique (70 mL) et après
plusieurs purges à l'argon on ajoute Pd/C 10 % (600 mg) et on place le milieu sous atmosphère
d'hydrogène. On maintient l'agitation à température ambiante jusqu'à la fin de la réaction et on
filtre le palladium sur celite. L'acide acétique est évaporé à sec et le résidu est chromatographié
sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Dans les exemples 230 à 235, on procède comme pour l'Exemple 229 mais en remplaçant le
produit de l'Exemple 218 par le réactif approprié.

**EXEMPLE 230 : N-Cyclopropylméthyl-2-(2,3-dihydro-1H-benzo[f]thiochromèn-10-yl)
acétamide**

Produit de départ : Exemple 219

**EXEMPLE 231 : N-[2-(2,2-Diméthyl-1,2-dihydronaphto[2,1-b]thiophèn-9-yl)éthyl]-N-
méthyl-N'-propylurée**

Produit de départ : Exemple 220

**EXEMPLE 232 : N-[(2-Benzyl-8,9-dihydro-7H-thiéno[3,2-f]thiochromèn-1-yl)méthyl]
acétamide**

Produit de départ : Exemple 224

**EXEMPLE 233 : N-[2-(7,7-Diméthyl-3,7,8,9-tétrahydrothiopyrano[3,2-e]indol-1-yl)éthyl]
benzamide**

Produit de départ : Exemple 225

EXEMPLE 234 : N-(1,7,8,9-Tétrahydro-2H-thiéno[3,2-f]chromèn-9-yl-méthyl]acétamide

Produit de départ : Exemple 226

**EXEMPLE 235 : N-[(3-Benzyl-8,9-dihydrothiéno[2',3':5,6]benzo[b][1,4]dioxin-2-yl)
méthyl]acétamide**

Produit de départ : Exemple 228

On procède dans les Exemples 236 à 239 comme pour l'Exemple 171, à partir des réactifs appropriés.

**EXEMPLE 236 : N-[2-(1,4-Dioxo-1,2,3,4-tétrahydro-4λ⁴-benzo[f]thiochromèn-10-yl)
éthyl]-3-(trifluorométhyl)benzamide**

Produit de départ : Exemple 218

**EXEMPLE 237 : N-Cyclopropylméthyl-2-(4-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-4λ⁴-benzo[f]
thiochromèn-10-yl)acétamide**

Produit de départ : Exemple 230

EXEMPLE 238 : N-[2-(2,2-Diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-3λ⁴-naphto[2,1-b]thiophèn-9-yl)éthyl]-N-méthyl-N'-propylurée

Produit de départ : Exemple 231

EXEMPLE 239 : N-[2-(7,7-Diméthyl-6-oxo-6,7,8,9-tétrahydro-3H-6λ⁴-thiopyrano[3,2-e]indol-1-yl)éthyl]benzamide

Produit de départ : Exemple 233

Dans les exemples 240 à 243, on procède comme dans l'Exemple 185, à partir des substrats appropriés.

EXEMPLE 240 : N-Méthyl-4-(7,7-diméthyl-6,6,8-trioxo-7,8-dihydro-6H-6λ⁶-thiéno[3',2':3,4]benzo[f]furan-1-yl)butanamide

Produit de départ : Exemple 223

EXEMPLE 241 : N-Cyclopropylméthyl-2-(4,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydro-4λ⁶-benzo[f]thiochromèn-10-yl)acétamide

Produit de départ : Exemple 230

EXEMPLE 242 : N-[(3,3-Dioxo-1,2,3,7,8,9-hexahydro-3λ⁶-thiéno[3,2-f]chromèn-9-yl)méthyl]acétamide

Produit de départ : Exemple 234

EXEMPLE 243 : N-[(3-Benzyl-7,7-dioxo-8,9-dihydro-7H-7λ⁶-thiéno[2',3':5,6]benzo[b][1,4]dioxin-2-yl)méthyl]acétamide

Produit de départ : Exemple 235

EXEMPLE 244 : N-[2-(3H-Benzof]thiochromèn-10-yl)éthyl]-2-bromoacétamide

On introduit dans un bicol le produit de l'Exemple 40 (10 mmol) et le triéthylène glycol. On chauffe à 160-170°C sous azote et sous agitation durant cinq heures. Le mélange réactionnel est versé dans l'eau glacée et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée

Dans les exemples 245 à 260, on applique la même méthode que dans l'Exemple 244 mais en remplaçant le produit de l'exemple 40 par le substrat approprié.

Produit de départ : Exemple 52

Produit de départ : Exemple 57

Produit de départ : Exemple 64

Produit de départ : Exemple 67

Produit de départ : Exemple 73

Produit de départ : Exemple 81

Produit de départ : Exemple 91

Produit de départ : Exemple 96

EXEMPLE 253 : N-Méthyl-4-(3,7-dihydrothiopyrano[3,2-*e*]indol-1-yl)butanamide

Produit de départ : Exemple 102

EXEMPLE 254 : N-{2-[2-(2-Méthoxyphényl)-3-méthyl-3,7-dihydropyrrolo[2,3-*b*]thiopyrano[3,2-*d*]pyridin-1-yl]éthyl}acétamide

Produit de départ : Exemple 107

EXEMPLE 255 : N-[2-(7-Cyclohexyl-2-phényl-3,7-dihydropyrrolo[2,3-*b*]thiopyrano[3,2-*d*]pyridin-1-yl]éthyl}acétamide

Produit de départ : Exemple 112

EXEMPLE 256 : N-[2-(2-Benzyl-7,8-dihydrothiépino[3',2':3,4]benzo[*b*]furan-1-yl)éthyl]-1-cyclopropane carboxamide

Produit de départ : Exemple 119

EXEMPLE 257 : N-[2-(1,2,3,8-Tétrahydrothiopyrano[3,2-*f*]chromèn-1-yl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Exemple 127

EXEMPLE 258 : N-Méthyl-3-(8-isopropyl-3,8-dihydrothiopyrano[3,2-*f*]chromèn-1-yl)propanamide

Produit de départ : Exemple 131

EXEMPLE 259 : N-[2-(2,3-Dihydro-8*H*-thiochroméno[5,6-*b*][1,4]dioxin-2-yl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Exemple 139

EXEMPLE 260 : N-{[2-(2-Furylméthyl)-7*H*-thiochroméno[6,5-*b*]furan-1-yl]méthyl}acétamide

Produit de départ : Exemple 164

EXEMPLE 261 : N-Cycl butyl-3-(2,3-dihydro-1*H*-benzo[*f*]thi chr mèn-10-yl)propanamide

Dissoudre le produit obtenu dans l'Exemple 245 (2 mmol) dans 80 mL de méthanol et refroidir à l'aide d'un bain de glace-sel. Ajouter le magnésium (80 mmol) par petites fractions et laisser agiter 16 heures à température ambiante. Ajouter 30 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique 6N goutte à goutte en maintenant l'agitation. Laisser refroidir, extraire à l'éther, laver la phase organique à l'eau, sécher sur sulfate de magnésium, filtrer et concentrer sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Dans les exemples 262 à 267, on procède de la même façon que dans l'Exemple 261 en utilisant les réactifs appropriés.

EXEMPLE 262 : 3-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]-2-(2,3-dihydro-1H-benzo[f]thiochromèn-10-yl)propanoate de méthyle

Produit de départ : Exemple 247

EXEMPLE 263 : N-[3-(7,7-Diméthyl-8,9-dihydro-7H-thiochroméno[6,5-b]furan-1-yl)propyl]acétamide

Produit de départ : Exemple 251

EXEMPLE 264 : O-[(7-Tert-butyl)-8,9-dihydro-7H-thiéno[3,2-f]thiochromèn-1-yl]méthyl}-N-thiopropionyl hydroxylamine

Produit de départ : Exemple 252

EXEMPLE 265 : N-{2-[2-(2-Méthoxyphényl)-3-méthyl-3,7,8,9-tétrahydro pyrrolo[3,2-d]pyridin-1-yl]éthyl}acétamide

Produit de départ : Exemple 254

EXEMPLE 266 : N-[2-(2-Benzyl-7,8,9,10-tétrahydrothiépino[3',2':3,4]benzo[b]furan-1-yl)éthyl]-1-cyclopropanecarboxamide

Produit de départ : Exemple 256

EXEMPLE 267 : N-[2-(2,3,9,10-Tétrahydro-8H-thiochrom'no[5,6-b][1,4]dioxin-2-yl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Exemple 259

EXEMPLE 268 : N-[2-(7-Amino-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamide

Stade A : N-[2-(7-Vinyl-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamide

15 mmol du produit obtenu dans la Préparation 160, 16 mmol de vinyl tributylétain et 0,43 mmol de (triphénylphosphine) palladium tetrakis, sont portés sous agitation à 110°C pendant 3 heures dans 30 mL de N-méthylpyrrolidinone. Après évaporation du solvant, le résidu est repris dans 20 mL de dichlorométhane et traité par une solution aqueuse 10 % de fluorure de potassium. Après extraction, concentration sous pression réduite et chromatographie sur gel de silice, on obtient le produit du titre pur.

Stade B : N-[2-(7-Formyl-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamide

10 A une solution de 10 mmol du produit obtenu dans le stade A dans un mélange de 50 mL de dioxane et 25 mL d'eau est ajouté à température ambiante 1,10 g de tétraoxyde d'osmium dans le 2-méthyl-2-propanol, puis 8,70 g de Periodate de sodium. Après agitation une nuit à température ambiante, la suspension est filtrée, le filtrat concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans le dichlorométhane. La phase organique est lavée avec de l'eau, séchée et évaporée.

15 Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Stade C : Acide 8-{2-[(2-Phénylacétyl)amino]éthyl}-2-naphtoïque

A une solution de 6,88 mmol du produit obtenu dans le stade B dans 30 mL d'acétone sont ajoutés à température ambiante 2,7 g de permanganate de potassium dans 50 mL d'un mélange acétone/eau (50/50). La solution est agitée 2 heures à température ambiante puis filtrée. Le filtrat est concentré sous pression réduite et chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Stade D : Chlorure de 8-{2-[(2-phénylacétyl)amino]éthyl}-2-naphtalénecarboxyle

5 mmol du produit obtenu dans le stade C sont dissoutes dans 40 mL de chlorure de thionyle. Après agitation sous atmosphère inerte pendant 1 heure, le chlorure de thionyle est évaporé sous pression réduite pour conduire au produit du titre.

Stade E : N-[2-(7-Amino-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamide

Une solution du produit obtenu dans le stade D (20 mmol) dans le dichlorométhane (30 mL) contenant du bromure de tétrabutyl ammonium (20 mg) est refroidie dans un bain de glace. Après addition de l'azoture de sodium (24 mmol) dissous dans 5 ml d'eau, la solution est agitée vigoureusement à 0°C pendant 2 heures. La phase organique est séparée, lavée à l'eau (2 x 5 ml) et séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration, on ajoute l'acide trifluoroacétique (30 mmol) et la solution est agitée sous reflux pendant 60 heures. Après refroidissement, la phase organique est lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (2 x 5 mL) et concentrée sous pression réduite. Le résidu est alors repris dans le méthanol (20 mL) et on ajoute de l'eau (80 mL) puis du carbonate de potassium (30 mmol). Après agitation à température ambiante pendant 20 heures, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite jusqu'à un volume de 60 mL environ puis extrait 3 fois à l'éther (3 x 50 mL). Après séchage sur sulfate de sodium, la phase organique est filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Dans les exemples 269 à 289, on procède comme dans l'exemple 268 en partant du substrat approprié.

EXEMPLE 269 : N-[2-(7-Amino-1-naphtyl)éthyl]-2-bromoacétamide

Produit de départ : Préparation 198

EXEMPLE 270 : N-[2-(7-Amino-8-hexyl-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamide

Produit de départ : Préparation 199

EXEMPLE 271 : N-Cyclohexyl-4-(7-amino-1-naphtyl)butanamide

Produit de départ : Préparation 200

EXEMPLE 272 : N-[3-(7-Amino-1-naphtyl)propyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 201

EXEMPLE 273 : N-[2-(2-Amino-1-naphtyl)-1-méthyléthyl]propanamide

Produit de départ : Préparation 202

EXEMPLE 274 : N-[2-(7-Amino-3-benzoyl-1-naphtyl)éthyl]-N'-propylurée

Produit de départ : Préparation 167

EXEMPLE 275 : N-{2-[7-Amino-3-(cyclopropylméthyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

Produit de départ : Préparation 203

5 **EXEMPLE 276** : N-Méthyl-4-(5-aminobenzo[b]furan-3-yl)butanamide

Produit de départ : Préparation 204

EXEMPLE 277 : N-[2-(5-Aminothiéno[3,2-b]pyridin-3-yl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 205

EXEMPLE 278 : N-[2-(5-Amino-1H-3-indolyl)éthyl]benzamide

10 *Produit de départ : Préparation 206*

EXEMPLE 279 : N-{2-[5-Amino-2-(4-fluorobenzyl)-1-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide

Produit de départ : Préparation 172

EXEMPLE 280 : N-[2-(5-Amino-2-benzylbenzo[b]furan-3-yl)éthyl]-1-cyclopropane
15 carboxamide

Produit de départ : Préparation 207

EXEMPLE 281 : N-[(6-Amino-3,4-dihydro-2H-3-chroményl)méthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 174

EXEMPLE 282 : N-[(6-Amino-2-phényl-2H-3-chroményl)méthyl]butanamide

20 *Produit de départ : Préparation 208*

EXEMPLE 283 : N-[2-(6-Amino-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 179

EXEMPLE 284 : N-[(9-Amino-2,3-dihydro-1H-benzo[f]chromèn-2-yl)méthyl]-2-cyclopropylacétamide

Produit de départ : Préparation 180

EXEMPLE 285 : N-(4-Amino-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl)-N'-cyclopropylthiourée

5 *Produit de départ : Préparation 181*

EXEMPLE 286 : N-[2-(7-Amino-3-phényl-1-naphtyl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 243

EXEMPLE 287 : N-(6-Amino-1,3,4,5-tétrahydrobenzo[cd]indol-4-yl)acétamide

Produit de départ : Préparation 182

10 **EXEMPLE 288** : N-Cyclobutyl-6-amino-4,5-dihydro-3H-benzo[cd]isobenzofuran-4-carboxamide

Produit de départ : Préparation 183

EXEMPLE 289 : N-[2-(7-Amino-3-naphtyl-1-naphtyl)éthyl]heptanamide

Produit de départ : Préparation 184

15 **EXEMPLE 290** : N-{2-[7-(Diéthylamino)-1-naphtyl]éthyl}-2-phénylacétamide

A une solution du produit de la Préparation 160 (5 mmol), de diéthylamine (12 mmol) et de tert-butoxyde de sodium (14 mmol), dans le dioxane (20 ml), on ajoute du tris(dibenzylidèneacétone) dipalladium (0,25 mmol, 1 % molaire de Palladium) et de la tri-*o*-tolylphosphine (0,1 mmol). On chauffe ensuite à 100°C avec agitation jusqu'à consommation
20 complète du produit de départ (suivi par HPLC). On refroidit alors la solution à température ambiante et on ajoute 150 ml d'éther. La phase organique est lavée avec de la saumure (75 ml) puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est alors chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Dans les exemples 291 à 315, on procède comme dans l'Exemple 290 à partir de la Préparation appropriée.

EXEMPLE 291 : N-[2-(8-Allyl-7-pipéridino-1-naphtyl)éthyl]-N'-cyclobutylthiourée

Produit de départ : Préparation 161

5 **EXEMPLE 292** : N-Cyclopropylméthyl-2-[7-(3,5-diméthylpipérazino)-1-naphtyl]
acétamide

Produit de départ : Préparation 162

EXEMPLE 293 : N-Méthyl-N-{2-[7-(méthylanilino)-1-naphtyl]éthyl}-N'-propylurée

Produit de départ : Préparation 163

10 **EXEMPLE 294** : 2-[7-(1H-1-Imidazolyl)-1-naphtyl]-3-[(2,2,2-trifluoroacétyl)amino]
propanoate de méthyle

Produit de départ : Préparation 164

EXEMPLE 295 : N-{3-[7-(Benzyl[1-éthynyl]amino)-1-naphtyl]propyl}-1-cyclohexane
carboxamide

15 *Produit de départ : Préparation 165*

EXEMPLE 296 : N-{2-[7-(Hexylamino)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl]éthyl}acétamide

Produit de départ : Préparation 244

EXEMPLE 297 : N-{2-[3-Benzoyl-7-(propylamino)-1-naphtyl]éthyl}-N'-propylurée

Produit de départ : Préparation 167

20 **EXEMPLE 298** : N-{3-[5-(Hexyl[2-propynyl]amino)benzo[b]furan-3-yl]propyl}acétamide

Produit de départ : Préparation 168

EXEMPLE 299 : N-{[2-Benzyl-5-([1-éthyl-2-propynyl]amino)benzo[b]thiophène-3-yl]
méthyl}acétamide

Produit de départ : Préparation 169

EXEMPLE 300 : N-{2-[4-Allyl-5-(1-naphtylamino)benzo[b]thiophèn-3-yl]éthyl}benzamide

Produit de départ : Préparation 170

EXEMPLE 301 : N-[2-(5-Phénylamino-1H-3-indolyl)éthyl]-2-morpholinoacétamide

Produit de départ : Préparation 171

5 **EXEMPLE 302** : N-{2-[2-(4-Fluorobenzyl)-5-(1-propènylamino)-1-méthyl-1H-pyrrolo
[2,3-b]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide

Produit de départ : Préparation 172

EXEMPLE 303 : N-{2-[6-(Méthylanilino)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl]éthyl}-1-cyclopropane
carboxamide

10 *Produit de départ : Préparation 173*

EXEMPLE 304 : N-[(6-Pipéridino-3,4-dihydro-2H-3-chroményl)méthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 174

EXEMPLE 305 : N-{2-[6-(Butyl[3-butynyl]amino)-3,4-dihydro-2H-4-chroményl]éthyl}-2-
phénylacétamide

15 *Produit de départ : Préparation 175*

EXEMPLE 306 : N-[(6-Morpholino-2-phényl-2H-3-chroményl)méthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 176

EXEMPLE 307 : N-[2-(6-Anilino-3,4-dihydro-2H-4-thiochroményl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 177

20 **EXEMPLE 308** : N-{2-[7-(Benzyl[méthyl]amino)-1,4-benzodioxin-2-yl]éthyl}-N'-
propylurée

Produit de départ : Préparation 178

EXEMPLE 309 : N-{2-[6-(Diéthylamino)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]éthyl}-N'-
acétamide

25 *Produit de départ : Préparation 179*

EXEMPLE 310 : N-[[9-(4,4-Diméthylpipéridino)-2,3,7,8,9,10-hexahydro-1H-benzo[f]chromèn-2-yl]méthyl]-2-cyclopropylacétamid

Produit de départ : Préparation 180

EXEMPLE 311 : N-[4-(Benzylamino)-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl]-N'-cyclopropylthiourée

Produit de départ : Préparation 181

EXEMPLE 312 : N-[6-(Méthylanilino)-1,3,4,5-tétrahydrobenzo[cd]indol-4-yl]acétamide

Produit de départ : Préparation 182

EXEMPLE 313 : N-Cyclobutyl-6-(4-isopropylanilino)-4,5-dihydro-3H-benzo[cd]isobenzofuran-4-carboxamide

Produit de départ : Préparation 183

EXEMPLE 314 : N-{2-[7-(3,5-Diméthylpipérazino)-3-naphtyl-1-naphtyl]éthyl}heptanamide

Produit de départ : Préparation 184

EXEMPLE 315 : N-{2-[3-Phényl-2-propényl]-7-[(3-phényl-2-propényl)amino]-1-naphtyl}éthyl}-2-cyclohexylacétamide

Produit de départ : Préparation 185

EXEMPLE 316 : N-{8-[2-([2-Phénylacétyl]amino)éthyl]-2-naphtyl}butanamide

A une solution du produit obtenu dans l'Exemple 268 (10 mmol) dans l'éther (10 ml) et la triéthylamine (2 ml), on ajoute goutte à goutte une solution de chlorure d'acide butanoïque (11 mmol) en solution dans l'éther (5 ml). On agite la solution à température ambiante jusqu'à disparition de l'amine (suivi par CCM). En fin de réaction, la phase organique est lavée à l'eau, séchée, concentrée sous pression réduite et chromatographiée sur gel de silice pour donner le produit du titre.

EXEMPLE 317 : N-{2-[7-{{{(Cyclohexylamino)carbonyl}amino}-1-naphtyl}éthyl]-2-phénylacétamide

A une solution du produit obtenu dans l'Exemple 268 (10 mmol) dans le dichlorométhane (10 ml), on ajoute goutte à goutte une solution d'isocyanate de cyclohexyle dans le dichlorométhane (5 ml). On agite à température ambiante jusqu'à disparition de l'amine de départ (suivi par CCM) puis le mélange réactionnel est évaporé et concentré sous pression réduite puis chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

EXEMPLE 318 : N-{2-[7-([Anilinocarbothioyl]amino)-1-naphtyl}éthyl]-2-phénylacétamide

On procède comme dans l'Exemple 317 mais en remplaçant l'isocyanate de cyclohexyle par l'isothiocyanate de phényle pour obtenir le produit du titre.

Dans les exemples 319 à 330, on procède comme dans l'Exemple 316 à partir des réactifs appropriés.

EXEMPLE 319 : N-(8-{2-[(2-bromoacétyl)amino]éthyl}-2-naphtyl)-1-cyclohexane carboxamide

Produit de départ : Exemple 269

EXEMPLE 320 : N-{1-Hexyl-8-[2-[(2-phénylacétyl)amino]éthyl]-2-naphtyl}benzamide

Produit de départ : Exemple 270

EXEMPLE 321 : N-{6-Benzoyl-8-[2-{{{(propylamino)carbonyl}amino}éthyl]-2-naphtyl}-2,2-diméthylpropanamide

Produit de départ : Exemple 274

EXEMPLE 322 : N-{3-[4-(Méthylamino)-4-oxobutyl]benzo[b]furan-5-yl}-3-butyname

Produit de départ : Exemple 276

EXEMPLE 323 : N-{3-[2-(Acétylamino)éthyl]-2-[4-fluorobenzyl]-1-méthyl-1*H*-pyrrol
[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-3-phényl-2-propènamide

Produit de départ : Exemple 279

EXEMPLE 324 : N-{3-[(Acétylamino)méthyl]-3,4-dihydro-2*H*-6-chroményl}-2-
phénylpropanamide

Produit de départ : Exemple 281

EXEMPLE 325 : N-{5-[2-(Acétylamino)éthyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}
hexanamide

Produit de départ : Exemple 283

EXEMPLE 326 : N-{2-[(2-Cyclopropylacétyl)amino)méthyl]-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*f*]
chromèn-9-yl}-4-(trifluorométhyl)-benzamide

Produit de départ : Exemple 284

EXEMPLE 327 : N-{2-[(Cyclopropylamino)carbothioyl]amino]-2,3-dihydro-1*H*-4-
phénalényl}-4-éthoxybenzamide

Produit de départ : Exemple 285

EXEMPLE 328 : N-{8-[2-(Acétylamino)éthyl]-6-phényl-2-naphtyl}-1-cyclopentane
carboxamide

Produit de départ : Exemple 286

EXEMPLE 329 : N-Cyclobutyl-6-[(2-cyclopropylacétyl)amino]-4,5-dihydro-3*H*-benzo[*cd*]
isobenzofuran-4-carboxamide

Produit de départ : Exemple 288

EXEMPLE 330 : N-{8-[2-(Heptanoylamino)éthyl]-2,6-dinaphtyl}-2-butènamide

Produit de départ : Exemple 289

Les exemples 331 à 337, sont obtenus en procédant comme dans l'Exemple 317 à partir des
réactifs appropriés.

EXEMPLE 331 : N-Cyclohexyl-4-{7-[(anilincarbonyl)amino]-1-naphtyl}butanamide

Produit de départ : Exemple 271

EXEMPLE 332 : N-{1-Méthyl-2-[2-{[(morpholinométhyl)amino]carbonyl]amino}-1-naphtyl]éthyl}propanamide

Produit de départ : Exemple 273

EXEMPLE 333 : N-{2-[7-{[(benzylamino)carbonyl]amino}-3-(cyclopropylméthyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

Produit de départ : Exemple 275

EXEMPLE 334 : N-{2-[5-{[(Allylamino)carbonyl]amino}thiéno[3,2-*b*]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide

Produit de départ : Exemple 277

EXEMPLE 335 : N-{2-[2-Benzyl-5-{[(1-éthynylamino)carbonyl]amino}benzo[*b*]furan-3-yl]éthyl}-1-cyclopropanecarboxamide

Produit de départ : Exemple 280

EXEMPLE 336 : N-{6-{[(3-Méthyl-2-butényl)amino]carbonyl]amino}-2-phényl-2*H*-3-chroményl]méthyl}butanamide

Produit de départ : Exemple 282

EXEMPLE 337 : N-[2-(7-{[(Cyclohexylamino)carbonyl]amino}-3-phényl-1-naphtyl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Exemple 286

Dans les exemples 338 à 343, on procède comme dans l'Exemple 318 à partir des substrats appropriés.

EXEMPLE 338 : N-{2-[7-{[(Isobutylamino)carbothioyl]amino}-1-naphtyl]éthyl}-2-br mo acétamide

Produit de départ : Exemple 269

EXEMPLE 339 : N-{3-[7-{{{[4-Méthylbenzyl]amino)carbothi yl]amino}-1-naphtyl]propyl}acétamide

Produit de départ : Exemple 272

EXEMPLE 340 : N-Méthyl-4-{5-[[[1-éthynylamino]carbothioyl]amino]benzo[b]furan-3-yl}butanamide

Produit de départ : Exemple 276

EXEMPLE 341 : N-{2-[5-{{{[Butylamino]carbothioyl]amino}-1H-3-indoyl]éthyl}benzamide

Produit de départ : Exemple 278

EXEMPLE 342 : N-{[9-([Anilinocarbothioyl]amino)-2,3-dihydro-1H-benzo[f]chromèn-2-yl]méthyl}-2-cyclopropylacétamide

Produit de départ : Exemple 284

EXEMPLE 343 : N-Cyclobutyl-6-{{{[2,3-diméthyl-2-butényl]amino)carbothioyl]amino}-4,5-dihydro-3H-benzo[cd]isobenzofuran-4-carboxamide

Produit de départ : Exemple 288

15 Dans les exemples 344 à 350, on procède comme dans l'Exemple 244.

EXEMPLE 344 : N-[2-(3-Benzyl-3H-benzo[e]indol-9-yl)propyl]-1-cyclohexane carboxamide

Produit de départ : Exemple 295

EXEMPLE 345 : N-[3-(6-Hexyl-6,7-dihydrofuro[3,2-f]quinolin-1-yl)propyl]acétamide

Produit de départ : Exemple 298

EXEMPLE 346 : N-[(2-Benzyl-6-éthyl-6,7-dihydrothiéno[3,2-f]quinolin-1-yl)méthyl]acétamide

Produit de départ : Exemple 299

EXEMPLE 347 : N-[2-(7-Butyl-1,2,3,7,8,9-hexahydrochroméno[6,5-*b*]azepin-1-yl)éthyl]-2-phénylacétamide

Produit de départ : Exemple 305

EXEMPLE 348 : N-Méthyl-4-(7-oxo-7,8-dihydro-6*H*-furo[3',2':3,4]benzo[*b*]azepin-1-yl)butanamide

Produit de départ : Exemple 322

EXEMPLE 349 : N-[2-(9-Benzyl-4-oxo-4,5-dihydro-3*H*-furo[3',2':3,4]benzo[*d*][1,3]diazépin-10-yl)éthyl]-1-cyclopropane carboxamide

Produit de départ : Exemple 335

EXEMPLE 350 : N-Méthyl-4-(4-thioxo-4,5-dihydro-3*H*-furo[3',2':3,4]benzo[*d*][1,3]diazepin-10-yl)butanamide

Produit de départ : Exemple 340

Dans les exemples 351 à 355, on procède comme dans l'Exemple 210 à partir des substrats appropriés.

EXEMPLE 351 : 9-[2-Phénylacétylamino)éthyl]-1-méthyl-3*H*-benzo[*e*]indole-2-carboxylate d'éthyle

Produit de départ : Exemple 268

EXEMPLE 352 : 10-[4-(Cyclohexylamino)-4-oxobutyl]-3,4-dihydrobenzo[*f*]quinoline-3-carboxylate d'éthyle

Produit de départ : Exemple 271

EXEMPLE 353 : 9-[2-(Acétylamino)éthyl]-7-(cyclopropylméthyl)-3*H*-benzo[*e*]indole-2-carboxylate d'éthyle

Produit de départ : Exemple 275

**EXEMPLE 354 : 2-[(Butyrylamino)méthyl]-3-phényl-7,8-dihydro-3H-pyrano[3,2-f]
quinoline-8-carboxylate d'éthyle**

Produit de départ : Exemple 282

**EXEMPLE 355 : 10-[2-(Heptanoylamino)éthyl]-1-isopropyl-8-naphtyl-3,4-dihydrobenzo
[f]quinoline-3-carboxylate d'éthyle**

Produit de départ : Exemple 289

EXEMPLE 356 : N-[2-(1-Méthyl-3H-benzo[e]indol-9-yl)éthyl]benzamide

Le composé obtenu dans l'Exemple 351 (5 mmol) est solubilisé dans l'éthanol (10 ml) auquel on ajoute de la soude 2N (6 ml). Le milieu réactionnel est porté au reflux jusqu'à ce que la réaction n'évolue plus. Le solvant est évaporé de moitié. On extrait une fois avec de l'éther puis la phase aqueuse est acidifiée jusqu'à pH=1 avec une solution d'hydrogénosulfate de potassium 1N. On extrait ensuite la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice pour donner le produit du titre.

Dans les exemples 357 à 359, on procède comme dans l'Exemple 356 à partir des substrats appropriés.

EXEMPLE 357 : N-Cyclohexyl-4-(3,4-dihydrobenzo[f]quinolin-10-yl)butanamide

Produit de départ : Exemple 352

**EXEMPLE 358 : N-[(3-Phényl-7,8-dihydro-3H-pyrano[3,2-f]quinolin-2-yl)méthyl]
butanamide**

Produit de départ : Exemple 354

**EXEMPLE 359 : N-[2-(1-Isopropyl-8-naphtyl-3,4-dihydrobenzo[f]quinolin-10-yl)éthyl]
heptanamide**

Produit de départ : Exemple 355

**EXEMPLE 360 : N-[2-(1,3-Dioxo-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[f]quinolin-10-yl)éthyl]-2-phényl
acétamide**

A une solution du dichlorure de malonyle (40 mmol) dans l'éther (40 ml) et de triéthylamine (2 ml), on ajoute au moyen d'un goutte à goutte très lent une solution du produit obtenu dans l'Exemple 268 (10 mmol) dans l'éther (160 ml). En fin de réaction le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est séché sur une pompe à palettes puis repris dans l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, concentrée sous pression réduite puis séchée sur pompe à palettes. Le résidu est alors repris dans 100 ml de 1,1,2,2-tétrachloroéthane. La solution ainsi obtenue est alors ajoutée goutte à goutte à une solution de chlorure d'aluminium (30 mmol) dans 50 ml du même solvant sous azote. On port le mélange à 60°C jusqu'à ce que la réaction n'évolue plus, puis le milieu réactionnel est versé dans un mélange glace (20 g)/HCl concentré (1 ml) et agité pendant une heure. La phase aqueuse est extraite 2 fois au chloroforme puis les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate d magnésium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Dans les exemples 361 à 365, on procède comme dans l'Exemple 360 à partir des substrats appropriés.

**EXEMPLE 361 : N-Cyclohexyl-4-(1,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[f]quinolin-10-yl)
butanamide**

Produit de départ : Exemple 271

**EXEMPLE 362 : N-[2-(7-Benzoyl-1,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-9-yl)éthyl]-N'-
propylurée**

Produit de départ : Exemple 274

**EXEMPLE 363 : N-Méthyl-4-(7,9-dioxo-6,7,8,9-tétrahydrofuro[3,2-f]quinolin-1-yl)
butanamide**

Produit de départ : Exemple 276

EXEMPLE 364 : N-{2-[2-(4-Fluorobenzyl)-3-méthyl-7,8-dioxo-3,6,7,8-tétrahydrodipyrrol
[2,3-b:3,2-d]pyridin-1-yl]éthyl}acétamide

Produit de départ : Exemple 279

EXEMPLE 365 : N-[(8,10-Dioxo-2,3,7,8,9,10-hexahydro-1H-pyrano[3,2-f]quinolin-2-yl)
méthyl]acétamide

Produit de départ : Exemple 281

EXEMPLE 366 : N-[2-(3-Oxo-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[f]quinolin-10-yl)éthyl]-2-phényl
acétamide

Le produit de l'Exemple 360 (3 mmol) est solubilisé dans l'acide acétique (70 ml). Après
plusieurs purges à l'argon, on ajoute le Pd/C 10 % (600 mg) et on place le milieu sous
atmosphère d'hydrogène. On maintient l'agitation à température ambiante jusqu'à la fin de
réaction (suivi par CCM) et on filtre le palladium sur celite. L'acide acétique est évaporé à sec et
le résidu est chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Dans les exemples 367 à 371, on procède comme dans l'Exemple 366 à partir des substrats
appropriés.

EXEMPLE 367 : N-Cyclohexyl-4-(3-oxo-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[f]quinolin-10-yl)
butanamide

Produit de départ : Exemple 361

EXEMPLE 368 : N-[2-(7-Benzoyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-9-yl)éthyl]-N'-
propylurée

Produit de départ : Exemple 362

EXEMPLE 369 : N-Méthyl-4-(9-oxo-6,7,8,9-tétrahydrofuro[3,2-f]quinolin-1-yl)
butanamide

Produit de départ : Exemple 363

EXEMPLE 370 : N-{2-[2-(4-Fluorobenzyl)-3-méthyl-8-oxo-3,6,7,8-tétrahydropyrrolo[2,3-b:3,2-d]pyridin-1-yl]éthyl}acétamide

Produit de départ : Exemple 364

EXEMPLE 371 : N-[(8-Oxo-2,3,7,8,9,10-hexahydro-1H-pyrano[3,2-f]quinolin-2-yl)méthyl]acétamide

Produit de départ : Exemple 365

EXEMPLE 372 : N-[2-(4-Méthyl-1-oxo-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[f]quinolin-10-yl)éthyl]-2-phénylacétamide

Stade A : 3-{Méthyl-[8-(2-{[2-phénylacétyl]amino}éthyl)-2-naphtyl]amino}propanoate d'éthyle

On procède comme dans l'Exemple 290 mais en remplaçant la diéthylamine par le N-méthyl-3-amino propanoate d'éthyle.

Stade B : Acide 3-[Méthyl(8-{2-[(2-phénylacétyl)amino]éthyl}-2-naphtyl)amino]propanoïque

Au produit obtenu dans le stade A (4 mmol) en solution dans du méthanol (10 ml) on additionne une solution aqueuse de K₂CO₃ 0,5N (10 ml). Lorsque la réaction n'évolue plus on acidifie la solution jusqu'à pH6-7 à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique 1N. Le milieu réactionnel est extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Stade C : Chlorure de 3-[méthyl-(8-{2-[(2-phénylacétyl)amino]éthyl}-2-naphtyl)amino]propanoyle

Le produit obtenu dans le stade B (3 mmol) dissous dans le chlorure de thionyle est agité à 60°C sous courant d'azote pendant une heure. Le chlorure de thionyle est évaporé sous pression réduite et le résidu est séché sur pompe à palettes pour conduire au produit du titre.

Stade D : N-[2-(4-Méthyl-1-oxo-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[f]quinolin-10-yl)éthyl]-2-phénylacétamide

Le produit obtenu dans le stade C (3 mmol) en solution dans le 1,1,2,2-tétrachloroéthane (30 ml) est ajouté goutte à goutte à une solution de chlorure d'aluminium (10 mmol) dans le même solvant (20 ml) sous azote. On porte le mélange réactionnel à 60°C sous agitation jusqu'à ce que la réaction n'évolue plus, puis on le verse dans un mélange glace (10 g)/HCl concentré (0,3 ml) et on maintient l'agitation pendant une heure. La phase aqueuse est extraite deux fois au chloroforme, puis les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Dans les exemples 373 à 377, on procède comme dans l'Exemple 372 mais en partant des réactifs appropriés.

EXEMPLE 373 : N-[2-(7-Benzoyl-1-oxo-3-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-9-yl)éthyl]-N'-propylurée

Produit de départ : Préparation 167

EXEMPLE 374 : N-Méthyl-4-(6-isopropyl-9-oxo-6,7,8,9-tétrahydrofuro[3,2-f]quinolin-1-yl)butanamide

Produit de départ : Préparation 168

EXEMPLE 375 : N-{2-[2-(4-Fluorobenzyl)-3-méthyl-9-oxo-6,7,8,9-tétrahydro-3H-pyrrolo-[3,2-f][1,7]naphtyridin-1-yl]éthyl}acétamide

Produit de départ : Préparation 172

EXEMPLE 376 : N-[2-(8,8-Diméthyl-9-oxo-8,9-dihydro-7H-[1,4]dioxin [2,3-e]indol-2-yl)éthyl]-N'-propylurée

Produit de départ : Préparation 178

EXEMPLE 377 : N-(2-{4-Benzyl-1-oxo-8-[3-phényl-2-propényl]-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[f]quinolin-10-yl}éthyl)-2-cyclohexylacétamide

Produit de départ : Préparation 185

Dans les exemples 378 à 382, on procède comme dans l'Exemple 366 à partir des réactifs appropriés.

EXEMPLE 378 : N-[2-(4-Méthyl-1,2,3,4-tétrahydro[f]quinolin-10-yl)éthyl]-2-phényl acétamide

Produit de départ : Exemple 372

EXEMPLE 379 : N-[2-(7-Benzoyl-3-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-9-yl)éthyl]-N'-propylurée

Produit de départ : Exemple 373

EXEMPLE 380 : N-Méthyl-4-(6-isopropyl-6,7,8,9-tétrahydrofuro[3,2-f]quinolin-1-yl) butanamide

Produit de départ : Exemple 374

EXEMPLE 381 : N-[2-(8,8-Diméthyl-8,9-dihydro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indol-2-yl)éthyl]-N'-propylurée

Produit de départ : Exemple 376

EXEMPLE 382 : N-[2-{4-Benzyl-8-[3-phényl-2-propényl]-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[f]quinolin-10-yl}éthyl)-2-cyclohexylacétamide

Produit de départ : Exemple 377

EXEMPLE 383 : N-Ethyl-8-{2-[(2-phénylacétyl)amino]éthyl}-2-naphtamid

On procède comme dans l'Exemple 268 mais au lieu de transformer le chlorure d'acide en amine, on le traite avec une amine pour donner l'amide du titre suivant le procédé décrit ci-après.

5 A une solution d'éthylamine (4 mmol) dans l'éther (10 ml) et la triéthylamine (2 ml), maintenue entre 0 et 5°C à l'aide d'un bain de glace, on ajoute goutte à goutte, une solution du produit obtenu au stade D de l'Exemple 268 (3,5 mmol) dans l'éther (10 ml). On agite à température ambiante jusqu'à disparition du chlorure d'acide puis on verse le milieu réactionnel dans un mélange glace (10 g) / HCl concentré (0,1 ml). La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, concentrée sous pression réduite et chromatographiée sur gel de silice pour donner le produit du titre.

10 Dans les exemples 384 à 403, on procède comme dans l'Exemple 383, mais en remplaçant l'éthylamine et le produit du stade D de l'Exemple 268 par les substrats appropriés.

EXEMPLE 384 : N,N-Diéthyl-8-{2-[2-[(cyclopropylméthyl)amino]-2-oxoéthyl]}-2-naphtamide

Produit de départ : Préparation 162

15 **EXEMPLE 385 : N-Phényl-8-(2-{méthyl[(propylamino)carbonyl]amino}éthyl)-2-naphtamide**

Produit de départ : Préparation 163

EXEMPLE 386 : N-(1-Ethynyl)-8-{2-[(cyclohexylcarbonyl)amino]éthyl}-2-naphtamide

Produit de départ : Préparation 165

20 **EXEMPLE 387 : N-Benzyl-1-{2-[(2,2,2-trifluoroacétyl)amino]éthyl}-2-naphtamide**

Produit de départ : Préparation 166

EXEMPLE 388 : N-{2-[3-Benzoyl-7-(morpholinocarbonyl)-1-naphtyl]éthyl}-N'-propylurée

Produit de départ : Préparation 167

EXEMPLE 389 : N,N-Diphényl-3-[3-(acétylamino)propyl]benzo[b]furan-5-carboxamide

Produit de départ : Préparation 168

EXEMPLE 390 : N-Isopropyl-N-(2-propynyl)-3-[(acétylamino)méthyl]-2-benzylbenzo[b]thiophène-5-carboxamide

Produit de départ : Préparation 169

EXEMPLE 391 : N,N-Diéthyl-3-[2-(acétylamino)éthyl]-2-(4-fluorobenzyl)-1-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxamide

Produit de départ : Préparation 172

EXEMPLE 392 : 2-[[[4-{2-[(2-Phénylacétyl)amino]éthyl}-3,4-dihydro-2H-6-chroményl)carbonyl]amino]acétate d'éthyle

Produit de départ : Préparation 175

EXEMPLE 393 : N-Cyclohexyl-N-(1-éthynyl)-4-[2-(acétylamino)éthyl]-6-thiochromane carboxamide

Produit de départ : Préparation 177

EXEMPLE 394 : N-Benzyl-3-(2-[[[(propylamino)carbonyl]amino]éthyl]-1,4-benzodioxine-6-carboxamide

Produit de départ : Préparation 178

EXEMPLE 395 : N-(3-Méthyl-2-butényl)-2-[[[(2-cyclopropylacétyl)amino]méthyl]-2,3,6,10b-tétrahydro-1H-benzo[f]chromène-8-carboxamide

Produit de départ : Préparation 180

EXEMPLE 396 : N-[3-Phényl-2-propényl]-2-[[[(cyclopropylamino)carbothioyl]amino]-2,3-dihydro-1H-4-phénalènecarboxamide

Produit de départ : Préparation 181

EXEMPLE 397 : N-Cyclobutyl-N-trityl-4,5-dihydro-3H-benzo[cd]isobenz furan-4,6-dicarboxamide

Produit de départ : Préparation 183

EXEMPLE 398 : 2-[(8-[2-Heptanoylamino]éthyl)-6-naphtyl-2-naphtyl]carbonyl]amino]acétate d'éthyle

Produit de départ : Préparation 184

EXEMPLE 399 : N-(1-Ethynyl)-8-{2-[(2-bromoacétyl)amino]éthyl}-2-naphtamide

5 *Produit de départ : Préparation 198*

EXEMPLE 400 : N-Phényl-1-hexyl-8-{2-[(2-phénylacétyl)amino]éthyl}-2-naphtamide

Produit de départ : Préparation 199

EXEMPLE 401 : 2-[(8-[2-(Acétylamino)éthyl]-6-(cyclopropylméthyl)-2-naphtyl]carbonyl]amino]acétate d'éthyle

10 *Produit de départ : Préparation 203*

EXEMPLE 402 : N-(1-Ethynyl)-2-benzyl-3-{2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]éthyl}benzo[b]furan-5-carboxamide

Produit de départ : Préparation 207

EXEMPLE 403 : N-(1-Isopropyl-2-propynyl)-3-[(butynylamino)méthyl]-2-phényl-2H-6-chromènecarboxamide

15 *Produit de départ : Préparation 208*

Dans les exemples 404 à 409, on procède comme dans l'Exemple 244, à partir des substrats appropriés.

EXEMPLE 404 : N-[2-(4-Oxo-3,4-dihydrobenzo[f]isoquinolin-10-yl)éthyl]-1-cyclohexanecarboxamide

20 *Produit de départ : Exemple 386*

EXEMPLE 405 : N-[2-(2-Benzyl-7-isopropyl-6-oxo-6,7-dihydrothiéno[3,2-f]isoquinolin-1-yl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Exemple 390

EXEMPLE 406 : N-[2-(3-Cyclohexyl-4-oxo-3,8,9,10-tétrahydro-4H-thi pyrano[3,2-f] isoquinolin-10-yl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Exemple 393

5 **EXEMPLE 407** : N-[2-(4-Oxo-3,4-dihydrobenzo[f]isoquinolin-10-yl)éthyl]-2-bromo acétamide

Produit de départ : Exemple 399

EXEMPLE 408 : N-[2-(2-Benzyl-6-oxo-6,7-dihydrofuro[3,2-f]isoquinolin-1-yl)éthyl]-1-cyclopropane carboxamide

Produit de départ : Exemple 402

10 **EXEMPLE 409** : N-[(9-Isopropyl-7-oxo-3-phényl-3,7,8,9-tétrahydro chroméno[6,5-c] azépin-2-yl)méthyl]butanamide

Produit de départ : Exemple 403

Dans les exemples 410 à 412, on procède comme dans l'Exemple 372, à partir des réactifs appropriés.

15 **EXEMPLE 410** : N-[2-(1,4-Dioxo-1,3,4,8,9,10-hexahydro-2H-pyrano[3,2-f]isoquinolin-10-yl)éthyl]-2-phénylacétamide

Produit de départ : Exemple 392

EXEMPLE 411 : N-[2-(1,4-Dioxo-8-naphtyl-1,2,3,4-tétrahydro[f]isoquinolin-10-yl)éthyl] heptanamide

20 *Produit de départ : Exemple 398*

EXEMPLE 412 : N-{2-[8-(Cyclopropylméthyl)-1,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[f] isoquinolin-10-yl]éthyl}acétamide

Produit de départ : Exemple 401

Dans les exemples 413 à 415, on procède comme dans l'Exemple 366, à partir des substrats appropriés.

EXEMPLE 413 : N-[2-(4-Oxo-1,3,4,8,9,10-hexahydro-2H-pyrano[3,2-f]isoquinolin-10-yl)éthyl]-2-phénylacétamide

5 *Produit de départ : Exemple 410*

EXEMPLE 414 : N-[2-(4-Oxo-8-naphtyl-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[f]isoquinolin-10-yl)éthyl]heptanamide

Produit de départ : Exemple 411

EXEMPLE 415 : N-{2-[8-(Cyclopropylméthyl)-4-Oxo-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[f]isoquinolin-10-yl]éthyl}acétamide

10

Produit de départ : Exemple 412

EXEMPLE 416 : N-Phényl-8-(2-{méthyl[(propylamino)carbothioyl]amino}éthyl)-2-naphtalène carbothioamide

Le produit obtenu dans l'Exemple 385 est traité par le réactif de Lawesson pour conduire au composé du titre.

15

Dans les exemples 417 à 426, on procède comme dans l'Exemple 416 en prenant le substrat de départ approprié.

EXEMPLE 417 : N-Benzyl-1-{2-[(2,2,2-trifluoroéthanthioyl)amino]éthyl}-2-naphtalène carbothioamide

20

Produit de départ : Exemple 387

EXEMPLE 418 : N,N-Diphényl-3-[3-(éthanthioylamino)propyl]benzo[b]furan-5-carbothioamide

Produit de départ : Exemple 389

EXEMPLE 419 : N,N-Diéthyl-3-[2-(éthanthiopylamino)éthyl]-2-(4-fluorobenzyl)-1-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carbothioamide

Produit de départ : Exemple 391

EXEMPLE 420 : N-Cyclohexyl-N-(1-éthynyl)-4-[2-(éthanthiopylamino)éthyl]-6-thiochromanecarbothioamide

Produit de départ : Exemple 393

EXEMPLE 421 : N-(3-Méthyl-2-butényl)-2-[(2-cyclopropyléthanthiopyl)amino]méthyl)-2,3,6,10b-tétrahydro-1H-benzo[f]chromène-8-carbothioamide

Produit de départ : Exemple 395

EXEMPLE 422 : N-[3-Phényl-2-propényl]-2-[(cyclopropylamino)carbothiopyl]amino)-2,3-dihydro-1H-4-phénalénecarbothioamide

Produit de départ : Exemple 396

EXEMPLE 423 : N-[2-(4-Thioxo-3,4-dihydrobenzo[f]isoquinolin-10-yl)éthyl]-1-cyclohexanecarbothioamide

Produit de départ : Exemple 404

EXEMPLE 424 : N-[2-(3-Cyclohexyl-4-thioxo-3,8,9,10-tétrahydro-4H-thiopyrano[3,2-f]isoquinolin-10-yl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Exemple 406

EXEMPLE 425 : N-[2-(1,4-Dithioxo-1,3,4,8,9,10-hexahydro-2H-pyrano[3,2-f]isoquinolin-10-yl)éthyl]-2-phényléthanethioamide

Produit de départ : Exemple 410

EXEMPLE 426 : N-{2-[8-(Cyclopropylméthyl)-4-thioxo-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[f]isoquinolin-10-yl]éthyl}éthanethioamide

Produit de départ : Exemple 415

EXEMPLE 427 : N-Cyclopropylméthyl-2-(1-hydroxy-2,3-dihydro-1H-benzo[f]thiochromèn-10-yl)acétamide

A une suspension d'hydruure de sodium (2,2 mmol) dans le méthanol (50 ml) à -40°C, on ajoute goutte à goutte une solution du produit obtenu dans l'Exemple 219 (2 mmol) en solution dans le méthanol (10 ml). On maintient l'agitation jusqu'à disparition totale du produit de départ (environ 3 heures). En fin de réaction, on verse la solution dans l'eau (30 ml). On concentre le milieu réactionnel sous pression réduite jusqu'à un volume d'environ 30 ml, puis on extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Dans les exemples 428 à 436, on procède comme dans l'Exemple 427, mais on remplace le produit de l'Exemple 219 par le produit de l'exemple approprié.

EXEMPLE 428 : N-Méthyl-4-(8-hydroxy-7,7-diméthyl-7,8-dihydrothiéno[3',2':3,4]benzo[f]furan-1-yl)butanamide

Produit de départ : Exemple 223

EXEMPLE 429 : N-[2-(9-Hydroxy-7,7-diméthyl-3,7,8,9-tétrahydro-thiopyrano[3,2-e]indol-1-yl)éthyl]benzamide

Produit de départ : Exemple 225

EXEMPLE 430 : N-[(3-Benzyl-9-hydroxy-8,9-dihydrothiéno[2',3':5,6]benzo[b][1,4]dioxin-2-yl)méthyl]acétamide

Produit de départ : Exemple 228

EXEMPLE 431 : N-Cyclohexyl-4-(1-hydroxy-3-oxo-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[f]quinolin-10-yl)butanamide

Produit de départ : Exemple 361

EXEMPLE 432 : N-[(10-Hydroxy-8-oxo-2,3,7,8,9,10-hexahydro-1H-pyrano[3,2-f]quinolin-2-yl)méthyl]acétamide

Produit de départ : Exemple 365

EXEMPLE 433 : N-[2-(1-Hydroxy-4-méthyl-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[f]quinolin-10-yl)éthyl]-2-phénylacétamide

Produit de départ : Exemple 372

EXEMPLE 434 : N-Méthyl-4-(9-hydroxy-6-isopropyl-6,7,8,9-tétrahydrofuro[3,2-f]quinolin-1-yl)butanamide

Produit de départ : Exemple 374

EXEMPLE 435 : N-{2-[2-(4-Fluorobenzyl)-9-hydroxy-3-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-3H-pyrrolo[3,2-f][1,7]naphtyridin-1-yl]éthyl}acétamide

Produit de départ : Exemple 375

EXEMPLE 436 : N-[2-(1-Hydroxy-4-oxo-1,3,4,8,9,10-hexahydro-2H-pyrano[3,2-f]isoquinolin-10-yl)éthyl]-2-phénylacétamide

Produit de départ : Exemple 410

Les Exemples 437 à 439 sont obtenus en procédant comme dans l'Exemple 268 à partir des substrats appropriés.

EXEMPLE 437 : N-[2-(5-Aminobenzo[b]furan-3-yl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 246

EXEMPLE 438 : N-[2-(7-Amino-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 244

EXEMPLE 439 : N-[2-(6-Amino-2,3-dihydro-1H-1-indényl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 241

EXEMPLE 440 : N-{2-[5-(Méthylamino)benzo[*b*]furan-3-yl]éthyl}acétamide

On procède comme dans l'Exemple 290 à partir de la Préparation 246.

EXEMPLE 441 : N-{2-[6-(Acétylamino)-2,3-dihydro-1*H*-1-indényl]éthyl}acétamide

On procède comme dans l'Exemple 316 à partir de l'Exemple 439.

- 5 Dans les Exemples 442 à 445, on procède comme dans l'Exemple 316 en remplaçant le chlorure d'acide par l'halogéno carboxylate correspondant.

EXEMPLE 442 : N-{3-[2-(Acétylamino)éthyl]benzo[*b*]furan-5-yl}carbamate de méthyle

Produit de départ : Exemple 437

EXEMPLE 443 : N-(8-{2-[(2-Bromoacétyl)amino]éthyl}-2-naphtyl)carbamate d'éthyle

- 10 *Produit de départ : Exemple 269*

EXEMPLE 444 : N-{8-[2-(Acétylamino)éthyl]-6-phényl-2-naphtyl}carbamate de méthyle

Produit de départ : Exemple 286

**EXEMPLE 445 : N-{8-[2-(Acétylamino)éthyl]-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtalényl}
carbamate d'hexyle**

- 15 *Produit de départ : Exemple 438*

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

EXEMPLE A : Etude de la toxicité aiguë

La toxicité aiguë a été appréciée après administration orale à des lots de 8 souris (26 ± 2 grammes). Les animaux ont été observés à intervalles réguliers au cours de la première journée et quotidiennement pendant les deux semaines suivant le traitement. La DL 50, entraînant la mort de 50 % des animaux, a été évaluée et a montré la faible toxicité des composés de l'invention.

EXEMPLE B : Etude de liaison aux récepteurs de la mélatonine sur des cellules de la pars tuberalis de mouton

Les études de liaison aux récepteurs de la mélatonine des composés de l'invention ont été réalisées selon les techniques classiques sur les cellules de la pars tuberalis de mouton. La pars tuberalis de l'adénohypophyse est en effet caractérisée, chez les mammifères, par une haute densité en récepteurs de la mélatonine (Journal of Neuroendocrinology, 1, pp 1-4, 1989).

Protocole

1) Les membranes de pars tuberalis de mouton sont préparées et utilisées comme tissu cible dans des expériences de saturation pour déterminer les capacités et affinités de liaison pour la 2-[¹²⁵I]-iodomélatonine.

2) Les membranes de pars tuberalis de mouton sont utilisées comme tissu cible, avec les différents composés à tester, dans des expériences de liaison compétitive par rapport à la mélatonine.

Chaque expérience est réalisée en triple et une gamme de concentrations différentes est testée pour chaque composé. Les résultats permettent de déterminer, après traitement statistique, les affinités de liaison du composé testé.

Résultats

Il apparaît que les composés de l'invention possèdent une puissante affinité pour les récepteurs de la mélatonine.

EXEMPLE C : Etude de liaison aux récepteurs MEL_{1a} et MEL_{1b} de la mélatonine

- 5 Les expériences de liaison aux récepteurs MEL_{1a} ou MEL_{1b} sont réalisées en utilisant la 2-[¹²⁵I]-mélatonine comme radioligand de référence. La radioactivité retenue est déterminée à l'aide d'un compteur à scintillation liquide Beckman® LS 6000.

Des expériences de liaison compétitive sont ensuite réalisées en triple, avec les différents composés à tester. Une gamme de concentrations différentes est testée pour chaque composé.

- 10 Les résultats permettent de déterminer les affinités de liaison des composés testés (IC₅₀).

Ainsi, les valeurs d'IC₅₀ trouvées pour les composés de l'invention montrent que la liaison des composés testés est très puissante pour l'un ou l'autre des sous-types de récepteurs MEL_{1a} ou MEL_{1b}, ces valeurs se situant dans un intervalle de 0,1 à 10nM.

EXEMPLE D : Test des quatre plaques

- 15 Les produits de l'invention sont administrés par voie oesophagienne à des lots de dix souris. Un lot reçoit du sirop de gomme. Trente minutes après l'administration des produits à étudier, les animaux sont placés dans des habitacles dont le plancher comprend quatre plaques métalliques. Chaque fois que l'animal passe d'une plaque à l'autre, il reçoit une légère décharge électrique (0,35 mA). Le nombre de passages est enregistré pendant une minute. Après administration, les
- 20 composés de l'invention augmentent de façon significative le nombre de passages ce qui montre l'activité anxiolytique des dérivés de l'invention.

EXEMPLE E : Action des composés de l'invention sur les rythmes circadiens d'activité locomotrice du rat

L'implication de la mélatonine dans l'entraînement, par l'alternance jour/nuit, de la plupart des rythmes circadiens physiologiques, biochimiques et comportementaux a permis d'établir un modèle pharmacologique pour la recherche de ligands mélatoninergiques.

Les effets des molécules sont testés sur de nombreux paramètres et, en particulier, sur les rythmes circadiens d'activité locomotrice qui représentent un marqueur fiable de l'activité de l'horloge circadienne endogène.

Dans cette étude, on évalue les effets de telles molécules sur un modèle expérimental particulier, à savoir le rat placé en isolement temporel (obscurité permanente).

Protocole expérimental

Des rats mâles Long Evans âgés de un mois sont soumis dès leur arrivée au laboratoire à un cycle lumineux de 12h de lumière par 24h (LD 12 : 12).

Après 2 à 3 semaines d'adaptation, ils sont placés dans des cages équipées d'une roue reliée à un système d'enregistrement afin de détecter les phases d'activité locomotrice et de suivre ainsi les rythmes nycthéméraux (LD) ou circadiens (DD).

Dès que les rythmes enregistrés témoignent d'un entraînement stable par le cycle lumineux LD 12 : 12, les rats sont mis en obscurité permanente (DD).

Deux à trois semaines plus tard, lorsque le libre-cours (rythme reflétant celui de l'horloge endogène) est clairement établi, les rats reçoivent une administration quotidienne de la molécule à tester.

Les observations sont réalisées grâce à la visualisation des rythmes d'activité :

- entraînement des rythmes d'activité par le rythme lumineux,
- disparition de l'entraînement des rythmes en obscurité permanente,
- entraînement par l'administration quotidienne de la molécule ; effet transitoire ou durable.

5 Un logiciel permet :

- de mesurer la durée et l'intensité de l'activité, la période du rythme chez les animaux en libre cours et pendant le traitement,
- de mettre éventuellement en évidence par analyse spectrale l'existence de composants circadiens et non circadiens (ultradiens par exemple).

10 Résultats :

Il apparaît clairement que les composés de l'invention permettent d'agir de façon puissante sur le rythme circadien *via* le système mélatoninergique.

EXEMPLE F : Activité Antiarythmique

Protocole

15 (Ref : LAWSON J.W. et al. J. Pharmacol. Expert. Therap., 1968, 160, pp 22-31)

La substance testée est administrée par voie intrapéritonéale à un groupe de 3 souris 30 min avant l'exposition à une anesthésie par le chloroforme. Les animaux sont ensuite observés pendant 15 min. L'absence d'enregistrement d'arythmies et de fréquences cardiaques supérieures à 200 battements / min (témoin : 400-480 battements / min) chez deux animaux au moins

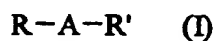
20 indique une protection significative.

EXEMPLE G : Composition pharmaceutique : Comprimés

	1000 comprimés dosés à 5 mg de N{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide...	5 g
	Amidon de blé.....	20 g
5	Amidon de maïs	20 g
	Lactose.....	30 g
	Stéarate de magnésium	2 g
	Silice.....	1 g
	Hydroxypropylcellulose	2 g

REVENDECATIONS

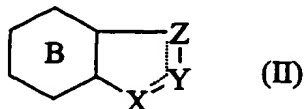
1. Composé de formule (I) :



dans laquelle :

5 ♦ A représente :

— un système cyclique de formule (II) :



où • X représente un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, ou un groupement CH_q (où q vaut 0, 1 ou 2), ou NR_0 (dans lequel R_0 représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle ou aryle alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié),

• Y représente un atome d'azote ou un groupement CH_q (où q vaut 0, 1 ou 2),

• Z représente un atome d'azote ou un groupement CH_q (où q vaut 0, 1 ou 2),

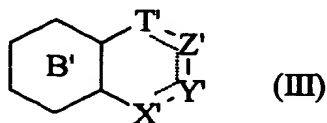
X, Y et Z ne pouvant représenter simultanément trois hétéroatomes,

• B représente un noyau benzénique ou pyridinique,

• la représentation \dots signifie que les liaisons peuvent être simples ou doubles étant entendu que la valence des atomes est respectée,

dans lequel R substitue le cycle B et R' substitue le cycle contenant les groupements X, Y et Z, ou R et R' substituent le cycle B,

— un système cyclique de formule (III) :



où • X' représente un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupement CH_q (où q vaut 0, 1 ou 2),

• Y' représente un groupement CH_q (où q vaut 0, 1 ou 2), ou NR_0 où R_0 est tel que défini précédemment,

5

• Z' représente un groupement CH_q (où q vaut 0, 1 ou 2), ou NR_0 où R_0 est tel que défini précédemment,

• T' représente un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupement CH_q (où q vaut 0, 1 ou 2),

10

étant entendu que lorsque Y' ou Z' représentent un hétéroatome, les trois autres variables (X' , Z' , T') et (X' , Y' , T') respectivement ne peuvent représenter un hétéroatome,

• la représentation a la même signification que précédemment,

• B' représente : * un noyau benzénique,

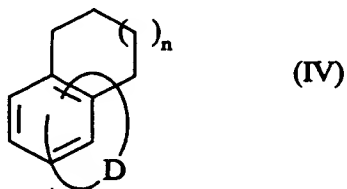
* un noyau naphthalénique lorsque X' , Y' , Z' et T' ne représentent pas simultanément un groupement CH_q (où q vaut 0, 1 ou 2),

15

* ou un noyau pyridinique lorsque X' et T' représentent simultanément un groupement CH_q (où q vaut 0, 1 ou 2),

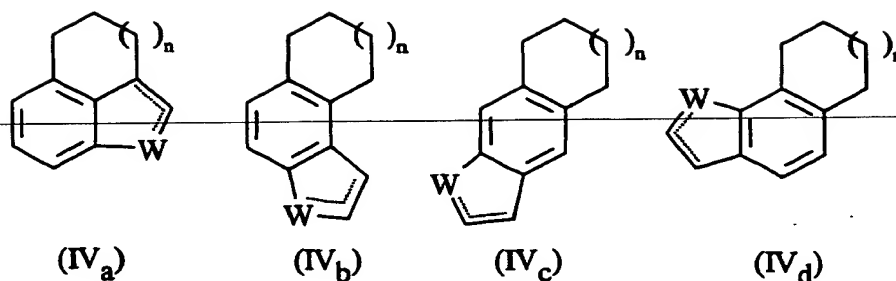
dans lequel R substitue le cycle B' et R' substitue le cycle contenant les groupements X' , Y' , Z' et T' , ou R et R' substituent le cycle B' ,

— un système cyclique de formule (IV) :



20

représentant les systèmes cycliques (IV_{a-d}) :



où • n est un entier tel que $0 \leq n \leq 3$,

- W représente un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, ou un groupement $(CH_q)_p$,
(où q vaut 0, 1 ou 2, et p vaut 1 ou 2), ou NR_0 où R_0 tel que défini précédemment,
- la représentation a la même signification que précédemment,

dans lequel R' substitue le cycle et R substitue l'un ou l'autre des deux autres cycles,

- ou un groupement biphenyle dans lequel R substitue un des cycles benzéniques et R' substitue l'autre, ou R et R' substituent le même cycle benzénique,

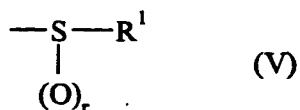
étant entendu que les systèmes cycliques de formules (II), (III) et (IV) et le groupement biphenyle peuvent être substitués ou non (en plus des substituants R et R') par 1 à 6 radicaux, identiques ou différents, choisis parmi R_a , OR_a , COR_a , $COOR_a$, $OCOR_a$, $NR_aR'_a$, $NR_aCOR'_a$, $CONR_aR'_a$, cyano, nitro, SR_a , $S(O)R_a$, SO_2R_a , CSR_a , $NR_aCSR'_a$, $CSNR_aR'_a$, $NR_aCONR'_aR''_a$, $NR_aCSNR'_aR''_a$, OSO_2CF_3 ou atomes d'halogène,

où R_a , R'_a et R''_a , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non, alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non, alkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C_3-C_8) substitué ou non, cycloalkyle (C_3-C_8) alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non, cycloalkényle (C_3-C_8) substitué ou non, cycloalkényle (C_3-C_8) alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hétérocycloalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non, hétérocycloalkényle substitué ou non, hétérocycloalkylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non, ou hétérocycloalkényl alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non,

ou les deux groupements R_a et R'_a (ou R'_a et R''_a) forment avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique contenant 5 à 10 chaînons et pouvant comporter, en plus de l'atome d'azote par lequel il est relié, un à trois hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote,

5 ♦ R représente :

- un groupement de formule (V) :



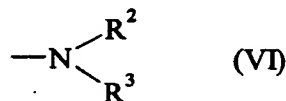
où • r est un entier tel que $0 \leq r \leq 2$,

- R^1 représente un atome d'halogène, un groupement R_a , OR_a , COR_a , $COOR_a$ ou $NR_aR'_a$,

10 où R_a et R'_a ont la même définition que précédemment,

étant entendu que R ne peut représenter un groupement SO_3H ,

- un groupement de formule (VI) :

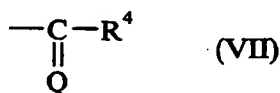


où • R^2 représente un groupement R_a dans lequel R_a est tel que défini précédemment,

- 15 • R^3 représente un groupement R'_a , COR'_a , CSR'_a , $CONR'_aR''_a$ ou $CSNR'_aR''_a$, $COOR'_a$, $CSOR'_a$, dans lesquels R'_a et R''_a , identiques ou différents, ont la même définition que précédemment et peuvent également former, avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique tel que défini précédemment,

ou R^2 et R^3 forment, avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique contenant
20 5 à 10 chaînons pouvant comporter, en plus de l'atome d'azote, un à trois hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote,

- un groupement de formule (VII) :



où • Q représente un atome de soufre ou d'oxygène,
 • R^4 représente un groupement $NR_aR'_a$ ou OR_a où R_a et R'_a sont tels que définis précédemment,

— ou forme avec deux atomes de carbone adjacents de la structure cyclique A qui le porte, lorsque A représente un système cyclique de formule (II) ou (III) ou un groupement biphenyle,

un cycle de formule (VIII) :



où E représente un groupement

$$\begin{array}{c} (O)_r \\ | \\ -S- \end{array}, \begin{array}{c} -S-C- \\ || \\ O \end{array}, \begin{array}{c} -S-C-O \\ || \\ O \end{array}, \begin{array}{c} -S-N- \\ | \\ R_a \end{array}$$

10

$$\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -N- \end{array}, \begin{array}{c} R_a \\ | \\ -N-C- \\ || \\ Q \end{array}, \begin{array}{c} R_a \\ | \\ -N-C-O-R'_a \\ || \\ Q \end{array}, \begin{array}{c} R_a \quad R'_a \\ | \quad | \\ -N-C-N- \\ || \quad || \\ Q \quad Q \end{array}, \begin{array}{c} R_a \\ | \\ -C-N- \\ || \\ Q \end{array} \quad \text{ou}$$

$$\begin{array}{c} -C-O- \\ || \\ Q \end{array} \quad \text{dans lesquels } r, Q, R_a \text{ et } R'_a \text{ (identiques ou différents) sont tels que}$$

définis précédemment,

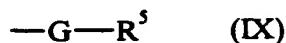
le cycle formé contenant de 5 à 7 atomes et pouvant contenir 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, soufre et oxygène, une ou plusieurs insaturations, et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi R_a , OR_a , COR_a , $COOR_a$, $OCOR_a$, $NR_aR'_a$, $NR_aCOR'_a$, $CONR_aR'_a$, cyano, SR_a , $S(O)R_a$, SO_2R_a , CSR_a , $NR_aCSR'_a$, $CSNR_aR'_a$, $NR_aCONR'_aR''_a$, $NR_aCSNR'_aR''_a$ ou atomes d'halogène,

15

où R_a , R'_a et R''_a , identiques ou différents ont la même définition que précédemment et R_a et R'_a (ou R'_a et R''_a) peuvent également former, avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique tel que défini précédemment,

20

♦ et R' représente un groupement de formule (IX) :



où • G représente une chaîne alkylène $-(CH_2)_t-$ (dans laquelle q vaut 0, 1 ou 2 et t est un entier tel que $0 \leq t \leq 4$), éventuellement substituée par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi R_a , OR_a , $COOR_a$, COR_a (dans lesquels R_a est tel que défini précédemment) ou atomes d'halogène,

• et R^5 représente un groupement $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -N-C-R'_a \\ || \\ Q \end{array}$, $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -N-C-NR'_aR''_a \\ || \\ Q \end{array}$, $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -C-NR'_aR''_a \\ || \\ Q \end{array}$
ou $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -O-N-C-R'_a \\ || \\ Q \end{array}$ dans lesquels Q, R_a , R'_a et R''_a (identiques ou différents) sont

définis de la même façon que précédemment, R_a et R'_a (ou R'_a et R''_a) pouvant former avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique tel que défini précédemment,

étant entendu que :

— par "hétérocycloalkyle" on entend tout groupement saturé mono ou polycyclique contenant de 5 à 10 atomes contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène ou soufre,

— par "hétérocycloalkényle" on entend tout groupement mono ou polycyclique non aromatique contenant une ou plusieurs insaturations, contenant de 5 à 10 atomes et pouvant contenir 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène ou soufre,

— le terme "substitué" affecté aux expressions "alkyle", "alkényle", "alkynyle", signifie que ces groupements sont substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C_1 - C_6) linéaire, ramifié, amino ou atomes d'halogène,

— le terme "substitué" affecté aux expressions "cycloalkyle", "cycloalkylalkyle", "cycloalkényle", "cycloalkénylalkyle", "hétérocycloalkyle", "hétérocycloalkényle", "hétérocycloalkylalkyle", "hétérocycloalkénylalkyle", signifie que la partie cyclique de ces groupements est substituée par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, amino ou atomes d'halogène,

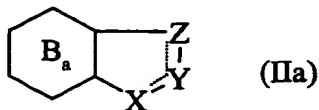
— par "aryle" on entend tout groupement aromatique mono ou polycyclique contenant 6 à 22 atomes de carbone, ainsi que le groupement biphényle,

— par "hétéroaryle" on entend tout groupement aromatique mono ou polycyclique contenant de 5 à 10 atomes contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène ou soufre,

les groupements "aryle" et "hétéroaryle" pouvant être substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cyano, nitro, amino ou atomes d'halogène,

étant entendu que :

— lorsque A représente un cycle de formule (IIa) :



dans laquelle X, Y, Z et la représentation ont la même signification que précédemment, B_a représente un noyau benzénique et R représente un groupement de formule (V), alors R' ne peut représenter un groupement G-R^s dans lequel G représente une liaison simple (t=0) et R^s représente un groupement -CONR_aR'_a, où R_a et R'_a ont la même définition que précédemment,

- lorsque A représente un noyau naphthalène, et R représente un groupement de formule (V), alors R' ne peut représenter un groupement G-R⁵ dans lequel G représente une liaison simple (t=0) et R⁵ représente un groupement -NHCORb où Rb représente un groupement alkyle (C₁-C₄) ou phénol éventuellement substitué,

5

- lorsque A représente le 1-naphtol et R représente un groupement de formule (V), alors R' ne peut représenter un groupement G-R⁵ dans lequel G représente une liaison simple (t=0) et R⁵ représente un groupement -CONHRc où Rc représente un groupement phényle éventuellement substitué,

10

- lorsque A représente un noyau tétrahydronaphtalène et R représente un groupement de formule (V), alors R' ne peut représenter un groupement G-R⁵ lequel G représente une liaison simple (t=0) et R⁵ représente un groupement -NRaCORd où Rd représente un groupement cycloalkyle (C₃-C₈),

15

- lorsque A représente un noyau indole substitué en position 2 par un phényle éventuellement substitué, alors R⁵ ne peut représenter un groupement -NHCORe dans lequel Re est un groupement contenant un hétérocycle mono ou bicyclique aromatique ou non,

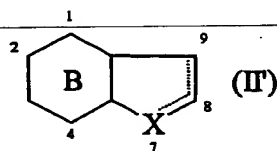
- le composé de formule (I) ne peut représenter :

20

- * le N-{2-[4-méthylthio]-1*H*-3-indolyl}éthyl}formamide
- * le N-[7-(aminosulfonyl)-1-naphtyl]acétamide
- * le 2-(acétylamino)-3-{7-[(2-hydroxyéthyl)thio]-1*H*-3-indolyl}propanamide
- * le 2-(acétylamino)-3-{2,7-di[(2-hydroxyéthyl)thio]-1*H*-3-indolyl}propanamide,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (II') :



dans laquelle B, X et la représentation sont tels que définis dans la revendication 1, leurs
 5 énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base
 pharmaceutiquement acceptable.

3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') :

dans laquelle B', X', T' et la représentation sont tels que définis dans la revendication 1, leurs
 10 énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base
 pharmaceutiquement acceptable.

4. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (II') substitué en 5 par un groupement R tel que défini dans la revendication 1 et en 3 par un groupement R' tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et
 15 diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base
 pharmaceutiquement acceptable.

5. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') substitué en 7 par un groupement R tel que défini dans la revendication 1 et en 1 ou 2 par un groupement R' tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et
 20 diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base
 pharmaceutiquement acceptable.

6. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement de formule (V), leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

7. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement de formule (VI), leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

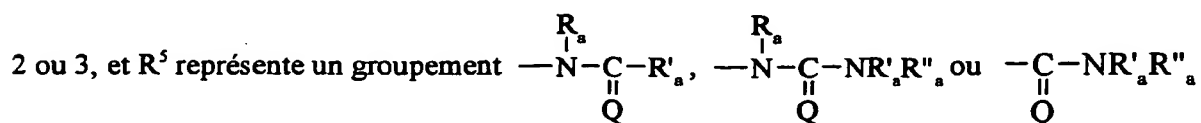
8. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement de formule (VIII), leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

9. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement de formule (V) où r vaut 0 et R¹ représente un groupement R_a tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

10. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement de formule (VI) où R² et R³, identiques ou différents, représentent un groupement R_a tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

11. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement de formule (VIII) où E représente un groupement $\begin{array}{c} \text{—S—} \\ | \\ (\text{O})_r \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{—N—} \\ | \\ \text{R}_a \end{array}$ dans lesquels r et R_a sont tels que définis dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

12. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R' représente un groupement G-R⁵ dans lequel G représente une chaîne alkylène -(CH₂)_t- non substituée ou substituée où t vaut



dans lesquels R_a, R'_a, R''_a et Q sont tels que définis dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

13. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R' représente un groupement G-
R⁵ dans lequel G représente une chaîne alkylène -(CH₂)_t où t vaut 2 ou 3, et R⁵ représente
un groupement -NHCOR'_a ou -CONHR'_a où R'_a est tel que défini dans la revendication 1,
leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une
base pharmaceutiquement acceptable.
14. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique
de formule (II') et R représente un groupement de formule (V), leurs énantiomères et
diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base
pharmaceutiquement acceptable.
15. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique
de formule (II') et R représente un groupement de formule (VI), leurs énantiomères et
diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base
pharmaceutiquement acceptable.
16. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique
de formule (II') et R représente un groupement de formule (VIII), leurs énantiomères et
diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base
pharmaceutiquement acceptable.
17. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique
de formule (III') et R représente un groupement de formule (V), leurs énantiomères et
diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base
pharmaceutiquement acceptable.
18. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique
de formule (III') et R représente un groupement de formule (VI), leurs énantiomères et
diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base
pharmaceutiquement acceptable.

19. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') et R représente un groupement de formule (VIII), leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 5 20. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (II') substitué en 5 par un groupement de formule (V) et en 3 par un groupement de formule (IX), leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 10 21. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (II') substitué en 5 par un groupement de formule (VI) et en 3 par un groupement de formule (IX), leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 15 22. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (II') substitué en 4-5 par un groupement de formule (VIII) et en 3 par un groupement de formule (IX), leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 20 23. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') substitué en 7 par un groupement de formule (V) et en 1 ou 2 par un groupement de formule (IX), leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 25 24. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') substitué en 7 par un groupement de formule (VI) et en 1 ou 2 par un groupement de formule (IX), leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

25. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') substitué en 7-8 par un groupement de formule (VIII) et en 1 ou 2 par un groupement de formule (IX), leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

5 26. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (II') substitués en 5 par un groupement de formule —S—R_a où r et R_a sont tels que définis dans la revendication 1, et substitués en 3 par un groupement de formule (IX) où G représente une chaîne $\text{—(CH}_2\text{)}_t\text{—}$

substituée ou non où t vaut 2 ou 3, et R⁵ représente un groupement $\text{—N—C—R}'_a$,
 $\begin{array}{c} \text{R}_a \\ | \\ \text{—N—C—R}'_a \\ || \\ \text{Q} \end{array}$

10 $\text{—N—C—NR}'_a\text{R}''_a$ ou $\text{—C—NR}'_a\text{R}''_a$ où Q, R_a, R'_a et R''_a sont tels que définis dans la

revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

15 27. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (II') substitués en 5 par un groupement de formule $\text{—NR}_a\text{R}'_a$ où R_a et R'_a sont tels que définis dans la revendication 1, et substitués en 3 par un groupement de formule (IX) où G représente une chaîne $\text{—(CH}_2\text{)}_t\text{—}$

substituée ou non où t vaut 2 ou 3, et R⁵ représente un groupement $\text{—N—C—R}'_a$,
 $\begin{array}{c} \text{R}_a \\ | \\ \text{—N—C—R}'_a \\ || \\ \text{Q} \end{array}$

$\text{—N—C—NR}'_a\text{R}''_a$ ou $\text{—C—NR}'_a\text{R}''_a$ où Q, R_a, R'_a et R''_a sont tels que définis dans la

revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

20 28. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (II') substitué en 4-5 par un groupement de formule (VIII) où E représente un groupement —S— où r est tel que défini dans la revendication 1,
 $\begin{array}{c} \text{—S—} \\ | \\ \text{(O)}_r \end{array}$

et substitués en 3 par un groupement de formule (IX) où G représente une chaîne $-(CH_2)_t-$

substituée ou non où t vaut 2 ou 3, et R^5 représente un groupement $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -N-C-R'_a \\ || \\ Q \end{array}$,

$\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -N-C-NR'_aR''_a \\ || \\ Q \end{array}$ ou $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -C-NR'_aR''_a \\ || \\ Q \end{array}$ où Q, R_a , R'_a et R''_a sont tels que définis dans la

revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un
5 acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

29. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (II') substitués en 4-5 par un groupement de formule (VIII) où E représente un groupement $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -N- \\ | \\ R_a \end{array}$ où R_a est tel que défini dans la revendication 1,

et substitués en 3 par un groupement de formule (IX) où G représente une chaîne $-(CH_2)_t-$

10 substituée ou non où t vaut 2 ou 3, et R^5 représente un groupement $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -N-C-R'_a \\ || \\ Q \end{array}$,

$\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -N-C-NR'_aR''_a \\ || \\ Q \end{array}$ ou $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -C-NR'_aR''_a \\ || \\ Q \end{array}$ où Q, R_a , R'_a et R''_a sont tels que définis dans la

revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un
acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

15 30. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') substitués en 7 par un groupement de formule $\begin{array}{c} -S-R_a \\ | \\ (O)_r \end{array}$ où r et R_a sont tels que définis dans la revendication 1,

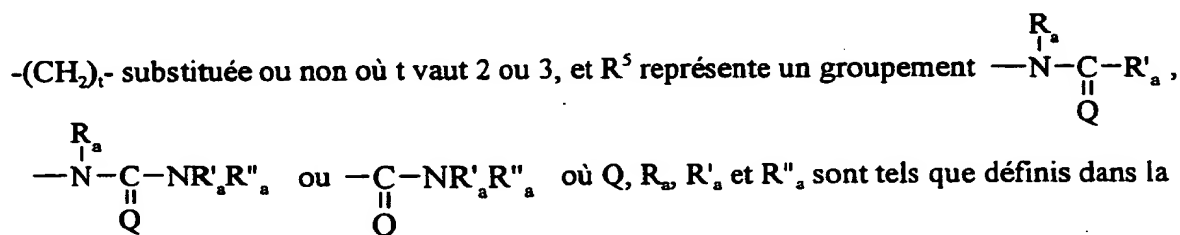
et substitués en 1 ou 2 par un groupement de formule (IX) où G représente une chaîne

$-(CH_2)_t-$ substituée ou non où t vaut 2 ou 3, et R^5 représente un groupement $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -N-C-R'_a \\ || \\ Q \end{array}$,

20 $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -N-C-NR'_aR''_a \\ || \\ Q \end{array}$ ou $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -C-NR'_aR''_a \\ || \\ Q \end{array}$ où Q, R_a , R'_a et R''_a sont tels que définis dans la

revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

31. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') substitués en 7 par un groupement de formule $-NR_aR'_a$ où R_a et R'_a sont tels que définis dans la revendication 1, et substitués en 1 ou 2 par un groupement de formule (IX) où G représente une chaîne

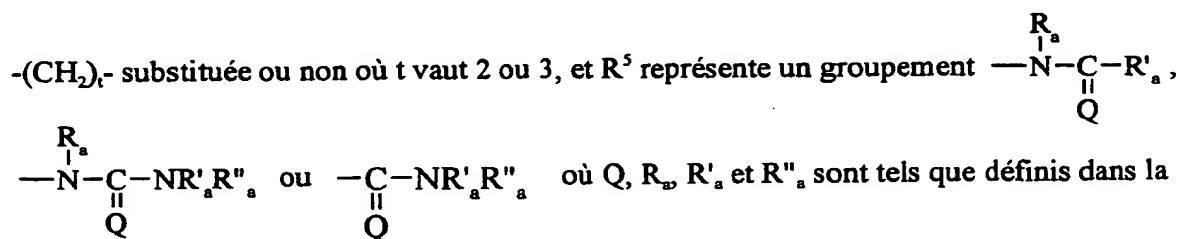


revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

32. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') substitués en 7-8 par un groupement de formule (VIII) où E représente un groupement $-S-$ où r est tel que défini dans la revendication 1,



et substitués en 1 ou 2 par un groupement de formule (IX) où G représente une chaîne

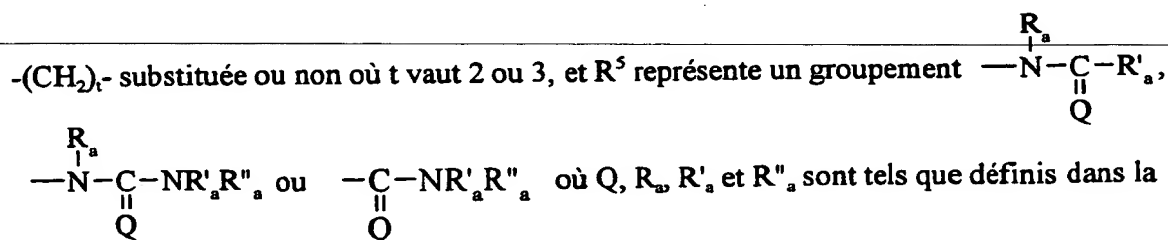


revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

33. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') substitué en 7-8 par un groupement de formule (VIII) où E représente un groupement $-N-$ où R_a est tel que défini dans la revendication 1,



et substitués en 1 ou 2 par un groupement de formule (IX) où G représente une chaîne



revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

34. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau naphthalène, dihydro ou tétrahydronaphtalène éventuellement substitués (en plus des substituants R et R'), de préférence en position 3, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

10 35. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau benzofurane ou dihydrobenzofurane éventuellement substitués (en plus des substituants R et R'), de préférence en position 2, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

15 36. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau benzothiophène ou dihydrobenzothiophène éventuellement substitués (en plus des substituants R et R'), de préférence en position 2, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

20 37. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau indole ou indoline éventuellement substitués (en plus des substituants R et R'), de préférence en position 2, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

38. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau azaindole, furopyridine ou thiénopyridine éventuellement substitués (en plus des substituants R et R'),

de préférence en position 2, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

39. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau naphthalène, dihydro ou tétrahydronaphtalène éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 3, substitués en 7 par un groupement —S—R_a où r et R_a sont tels que définis



dans la revendication 1, et substitués en 1 par un groupement $\text{—(CH}_2)_t\text{—NHCOR}'_a$ ou $\text{—(CH}_2)_t\text{—CONHR}'_a$ où t vaut 2 ou 3, et R'_a est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

40. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau benzofurane ou dihydrobenzofurane éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2, substitués en 5 par un groupement —S—R_a où r et R_a sont tels que définis



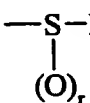
dans la revendication 1, et substitués en 3 par un groupement $\text{—(CH}_2)_t\text{—NHCOR}'_a$ ou $\text{—(CH}_2)_t\text{—CONHR}'_a$ où t vaut 2 ou 3, et R'_a est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement.

41. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau benzothiophène ou dihydrobenzothiophène éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2, substitués en 5 par un groupement —S—R_a où r et R_a



sont tels que définis dans la revendication 1, et substitués en 3 par un groupement $\text{—(CH}_2)_t\text{—NHCOR}'_a$ ou $\text{—(CH}_2)_t\text{—CONHR}'_a$ où t vaut 2 ou 3, et R'_a est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

42. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau indole ou indoline éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2, substitués en 5 par un groupement



et substitués en 3 par un groupement $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$ ou $-(CH_2)_t-CONHR'_a$ où t vaut 2 ou 3, et R'_a est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

43. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau azaindole éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2, substitués en 5 par un groupement



substitués en 3 par un groupement $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$ ou $-(CH_2)_t-CONHR'_a$ où t vaut 2 ou 3, et R'_a est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

44. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau furopyridine éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2, substitués en 5 par un groupement



revendication 1, et substitués en 3 par un groupement $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$ ou $-(CH_2)_t-CONHR'_a$ où t vaut 2 ou 3, et R'_a est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

45. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau thiénopyridine éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2, substitués en 5 par un groupement



revendication 1, et substitués en 3 par un groupement $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$ ou $-(CH_2)_t-CONHR'_a$ où t vaut 2 ou 3, et R'_a est tel que défini dans la revendication 1, leurs

énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

- 5 46. Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel que A représente un noyau naphthalène, dihydro ou tétrahydronaphtalène éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 3, substitués en 7 par un groupement $-NR_aR'_a$ où R_a et R'_a sont tels que définis dans la revendication 1, et substitués en 1 par un groupement $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$ ou $-(CH_2)_t-CONHR'_a$ où t vaut 2 ou 3, et R'_a est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 10 47. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau benzofurane ou dihydrobenzofurane éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2, substitués en 5 par un groupement $-NR_aR'_a$ où R_a et R'_a sont tels que définis dans la revendication 1, et substitués en 3 par un groupement $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$ ou $-(CH_2)_t-CONHR'_a$ où t vaut 2 ou 3, et R'_a est tel que défini dans la revendication 1, leurs
- 15 énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 20 48. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau benzothiophène ou dihydrobenzothiophène éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2, substitués en 5 par un groupement $-NR_aR'_a$ où R_a et R'_a sont tels que définis dans la revendication 1, et substitués en 3 par un groupement $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$ ou $-(CH_2)_t-CONHR'_a$ où t vaut 2 ou 3, et R'_a est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 25 49. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau indole ou indoline éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2, substitués en 5 par un groupement $-NR_aR'_a$ où R_a et R'_a sont tels que définis dans la revendication 1, et substitués en 3 par un groupement $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$ ou $-(CH_2)_t-CONHR'_a$ où t vaut 2 ou 3,

et R'_a est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

50. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau azaindole éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2, substitués en 5 par un groupement $-NR_aR'_a$ où R_a et R'_a sont tels que définis dans la revendication 1, et substitués en 3 par un groupement $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$ ou $-(CH_2)_t-CONHR'_a$ où t vaut 2 ou 3, et R'_a est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

51. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau furopyridine éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2, substitués en 5 par un groupement $-NR_aR'_a$ où R_a et R'_a sont tels que définis dans la revendication 1, et substitués en 3 par un groupement $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$ ou $-(CH_2)_t-CONHR'_a$ où t vaut 2 ou 3, et R'_a est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

52. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau thiényridine éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2, substitués en 5 par un groupement $-NR_aR'_a$ où R_a et R'_a sont tels que définis dans la revendication 1, et substitués en 3 par un groupement $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$ ou $-(CH_2)_t-CONHR'_a$ où t vaut 2 ou 3, et R'_a est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

53. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau naphthalène, éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 3, substitués en 7 par un groupement $-SAlk$ où Alk représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non, et substitués en 1 par un groupement $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$, $-(CH_2)_t-CONHR'_a$ ou $-(CH_2)_t-NH-CO-NR'_aR''_a$ où t vaut 2 ou 3 et R'_a et R''_a sont tels que

définis dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

-
54. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
55. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}butanamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
56. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}-1-cyclopropanecarboxamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
57. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2,2,2-trifluoroacétamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
58. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-Méthyl-N'-(2-[7-(méthylthio)-1-naphtyl]éthyl)urée, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
59. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[3-Benzoyl-7-(méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
60. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[3-Benzyl-7-(méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

61. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[7-(Ethylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
-
- 5 62. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[7-(Propylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
63. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont :
- * le N-[2-(7-Mercapto-1-naphtyl)éthyl]benzamide
 - * le N-[2-(3-Benzyl-7-mercapto-1-naphtyl)éthyl]-1-cyclohexanecarboxamide
 - 10 * le N-[2-(5-Mercaptobenzo[*b*]furan-3-yl)éthyl]acétamide
 - * le N-[2-(2-Benzyl-5-mercaptobenzo[*b*]furan-3-yl)éthyl]-1-cyclopropanecarboxamide, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
64. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont :
- * le N-{2-[7-(Allylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2-phénylacétamide
 - * le N-{2-[7-(Benzylthio)-1-naphtyl]éthyl}heptanamide
 - 15 * le N-Méthyl-2-[7-(cyclopentylthio)-1-naphtyl]acétamide
 - * le N-Cyclohexyl-4-[7-(phénylthio)-1-naphtyl]butanamide
 - * le N-{2-[7-(Allylthio)-3-phényl-1-naphtyl]éthyl}acétamide
 - * le N-{2-[7-(Benzylthio)-3-phényl-1-naphtyl]éthyl}acétamide
 - * le N-{3-[7-(1-Propénylthio)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl]propyl}acétamide
- leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 20 65. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont :
- * le N-{2-[5-(2-Pyridylthio)benzo[*b*]furan-3-yl]éthyl}acétamide
 - * le N-{[2-Benzyl-5-(3-buténylthio)benzo[*b*]thiophène-3-yl]méthyl}acétamide
 - * le N-{2-[5-(Allylthio)-2-benzylbenzo[*b*]furan-3-yl]éthyl}-1-cyclopropanecarboxamide
 - * le N-{2-[5-(Propylthio)-2-phénylbenzo[*b*]thiophène-3-yl]éthyl}acétamide

* le N-{2-[5-(Isopentylthio)benzo[*b*]thiophène-3-yl]éthyl}acrylamide

le N-{[2-(2-Furylméthyl)-5-(2-propynylthio)benzo[*b*]furan-3-yl]méthyl}acétamide,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

66. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[1-Méthyl-2-phényl-5-(propylthio)-*1H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

5 67. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-[4-(Butylthio)-2,3-dihydro-*1H*-2-phénalényl]propanamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

68. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont :

10 * le 10-{3-[(Cyclohexylcarbonyl)amino]propyl}-1-méthyl-3*H*-benzo[*f*]thiochromène-3-carboxylate d'éthyle

* le N-[3-(1-Oxo-2,3,7,8,9,10-hexahydro-*1H*-benzo[*f*]thiochromèn-10-yl)propyl]acétamide

* le N-(2-(3*H*-Benzo[*f*]thiochromèn-10-yl)éthyl)-2-bromoacétamide,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

69. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont :

* le N-[(2-Benzyl-8,9-dihydro-7*H*-thiéno[3,2-*f*]thiochromèn-1-yl)méthyl]acétamide

15 * le N-(3-(7-Méthyl-7*H*-thiochroméno[6,5-*b*]furan-1-yl)propyl]acétamide

* le N-Méthyl-4-(8-hydroxy-7,7-diméthyl-7,8-dihydrothiéno[3',2':3,4]benzo[*f*]furan-1-yl)butanamide,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

70. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont :

* le N-{2-[7-(Diéthylamino)-1-naphtyl]éthyl}-2-phénylacétamid

- * le N-{2-[7-(Hexylamino)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl]éthyl}acétamide
- * le N-[(6-Morpholino-2-phényl-2H-3-chroményl)méthyl]acétamide,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

71. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont :

- * le N-[2-(3-Benzyl-3H-benzo[e]indol-9-yl)propyl]-1-cyclohexanecarboxamide
- * le 9-[2-(Phénylacétylamino)éthyl]-1-méthyl-3H-benzo[e]indol-2-carboxylate d'éthyle
- * le N-[2-(4-Méthyl-1,2,3,4-tétrahydro[f]quinolin-10-yl)éthyl]-2-phénylacétamide
- * le N-[2-(1-Hydroxy-4-méthyl-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[f]quinolin-10-yl)éthyl]-2-phénylacétamide,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

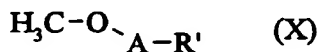
72. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-[(2-Benzyl-6-éthyl-6,7-dihydrothiéno[3,2-f]quinolin-1-yl)méthyl]acétamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

73. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont :

- * le N-Isopropyl-N-(2-propynyl)-3-[(acétylamino)méthyl]-2-benzylbenzo[b]thiophène-5-carboxamide
- * le N-(1-Ethynyl)-8-{2-[(2-bromoacétyl)amino]éthyl}-2-naphtamide
- * le N-(1-Ethynyl)-2-benzyl-3-{2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]éthyl}benzo[b]furan-5-carboxamide,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

74. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (X) :



dans laquelle A et R' sont tels que définis précédemment, que l'on soumet à une déméthylation en utilisant des agents classiques comme HBr, AlCl₃, AlBr₃, BBr₃ ou des systèmes binaires

acides de Lewis/nucléophiles comme $\text{AlCl}_3/\text{PhCH}_2\text{SH}$, ou $\text{BBr}_3/\text{Me}_2\text{S}$ par exemple, pour obtenir le composé de formule (XI) :



dans laquelle A et R' sont définis comme précédemment,

- 5 — sur lequel on condense, en présence d'acide trifluorométhane sulfonique, un thiol de formule (XII) :



dans laquelle R' est tel que défini précédemment, afin d'obtenir le composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



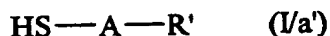
dans laquelle R', A et R' sont définis comme précédemment,

composé de formule (I/a) qui peut être obtenu, lorsque R' représente un groupement R_a défini comme précédemment, directement à partir du composé de formule (X) par action d' AlCl_3 et du thiol de formule (XIII) :



dans laquelle R_a est défini comme précédemment,

composé de formule (I/a) qui peut être obtenu à partir du composé de formule (I/a'), cas particulier des composés de formule (I/a) :

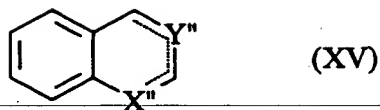


- 20 dans laquelle A et R' sont définis comme précédemment, mis en réaction en milieu basique avec un composé de formule (XIV) :



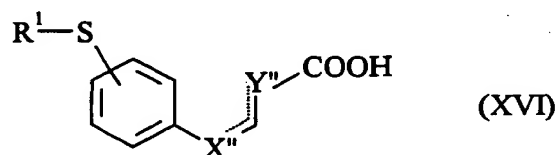
dans laquelle R' peut représenter toutes les valeurs de R' à l'exception de l'hydrogène et M représente un groupe partant comme un atome d'halogène par exemple,

- 25 composé de formule (I/a) pouvant être par ailleurs obtenu, lorsque A représente un système cyclique de formule (XV) :



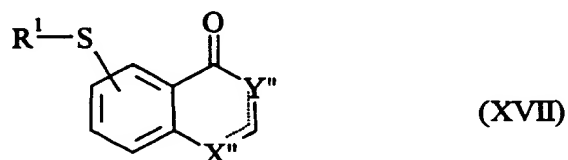
dans laquelle la représentation a la même signification que précédemment, X'' représente un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, ou un groupement NR₀ (dans lequel R₀ est tel que défini précédemment) ou CH_q (où q vaut 0, 1 ou 2), et Y'' représente un groupement CH_q (où q vaut 0, 1 ou 2), ou une liaison simple ou double,

à partir d'un composé de formule (XVI) :



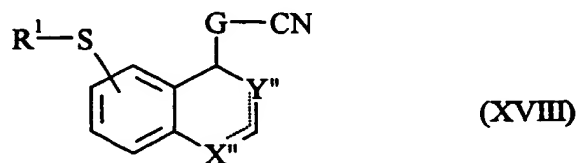
dans laquelle R¹, X'', Y'' et la représentation sont définis comme précédemment,

qui est cyclisé, en présence d'acide polyphosphorique pour conduire au composé de formule (XVII) :



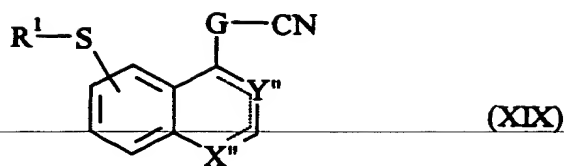
dans laquelle R¹, X'', Y'' et la représentation sont définis comme précédemment,

que l'on soumet à une réaction de Wittig puis à une réduction afin de conduire au composé de formule (XVIII) :



dans laquelle R¹, X'', Y'', G et la représentation sont définis comme précédemment,

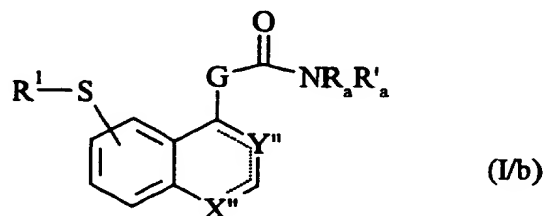
qui peut être oxydé afin de conduire au composé de formule (XIX) :



dans laquelle R^1 , X'' , Y'' , G et la représentation ont la même définition que précédemment,

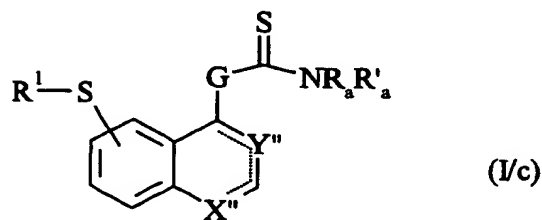
qui est :

- 5 * soit hydrolysé en milieu acide ou basique puis soumis, après activation sous forme de chlorure d'acide ou en présence d'un agent de couplage, à l'action d'une amine $HNR_aR'_a$ dans laquelle R_a et R'_a sont définis comme précédemment afin de conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R^1 , X'' , Y'' , G , R_a , R'_a et la représentation sont définis comme précédemment,

- 10 que l'on peut soumettre à un agent de thionation comme le réactif de Lawesson pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R^1 , X'' , Y'' , G , R_a , R'_a et la représentation sont définis comme précédemment,

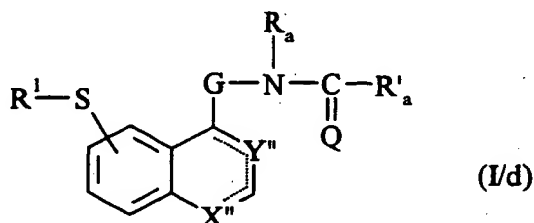
- * soit réduit puis mis en réaction avec :

- 15 - un chlorure d'acyle $ClCOR'_a$ ou l'anhydride (mixte ou symétrique) correspondant pour lesquels R'_a est tel que défini précédemment, suivi éventuellement de l'action d'un composé de formule (XX) :



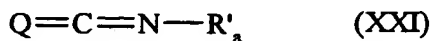
dans laquelle R_{1a} peut prendre toutes les valeurs du groupement R_a à l'exception de l'atome d'hydrogène et J représente un groupe partant comme un atome d'halogène ou un groupement tosylo,

et/ou de l'action d'un agent de thionation afin de conduire au composé de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :



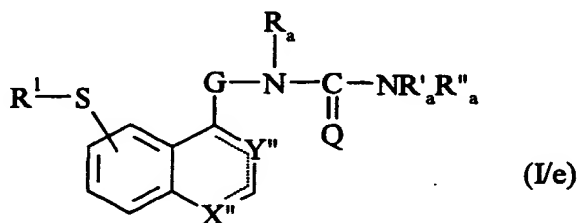
dans laquelle R^1 , X'' , Y'' , G , R_a , R'_a , Q et la représentation C_6H_4 sont définis comme précédemment,

— ou avec un composé de formule (XXI) :



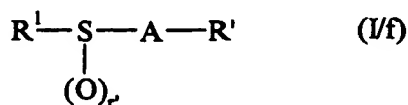
dans laquelle Q et R'_a sont définis comme précédemment,

suivi éventuellement de l'action d'un composé de formule (XX) afin de conduire au composé de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R^1 , X'' , Y'' , G , R_a , R'_a , R''_a , Q et la représentation C_6H_4 sont définis comme précédemment,

les composés (I/a) à (I/e) pouvant être mis en réaction avec un agent oxydant comme H_2O_2 , $NaIO_4$, $KMnO_4$, ou $NaOCl$ par exemple, pour conduire au composé de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R^1 , A et R' sont définis comme précédemment, et r' représente un entier tel que $1 \leq r' \leq 2$,

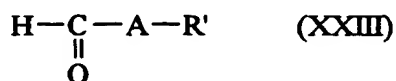
- ou composé de formule (XI) que l'on transforme, grâce à l'action de réactifs tels que $POCl_3$, PCl_5 , Ph_3PBr_2 , $PhPCl_4$, HBr ou HI en dérivé halogéné correspondant de formule (XXII) :



dans laquelle A et R' sont définis comme précédemment et Hal représente un atome d'halogène (les composés de formule (XXII) pouvant être obtenus par des réactions d'échange comme par exemple le traitement d'un dérivé chloré par KF au sein de la diméthylformamide pour conduire au dérivé fluoré correspondant, ou le traitement d'un dérivé bromé par KI en présence de sels de cuivre pour conduire au dérivé iodé correspondant),

composé de formule (XXII) qui est :

- soit traité par du monoxyde de carbone et Bu_3SnH , la réaction étant catalysée par du palladium (O), pour conduire à l'aldéhyde correspondant de formule (XXIII) :



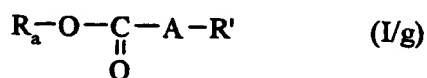
dans laquelle A et R' sont tels que définis précédemment, composé de formule (XXIII) pouvant par ailleurs être obtenu par des techniques classiques de lithiations à partir du dérivé halogéné de formule (XXII), ou par l'intermédiaire du dérivé vinylique correspondant (obtenu à partir du composé de formule (XXII) par action de vinyltributylétain et de palladium tetrakis) soumis à une ozonolyse, ou encore par formylation directe du noyau A selon une réaction de Vilsmeier par exemple,

composé de formule (XXIII) que l'on soumet à un agent oxydant pour obtenir le composé de formule (XXIV) :



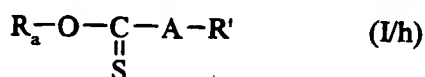
dans laquelle A et R' sont définis comme précédemment, qui est :

* soit soumis, en présence d'un catalyseur acide, à l'action d'un alcool de formule R_aOH où R_a est tel que défini précédemment pour conduire au composé de formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I) :



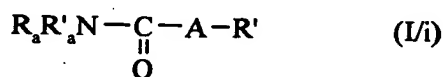
5 dans laquelle A , R_a et R' sont tels que définis précédemment,

qui peut être soumis à un agent de thionation, comme le réactif de Lawesson par exemple, pour conduire au composé de formule (I/h), cas particulier des composés de formule (I) :



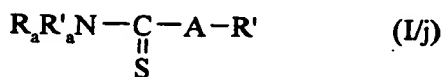
dans laquelle A , R_a et R' sont tels que définis précédemment,

10 * soit soumis, après activation sous forme de chlorure d'acide ou en présence d'un agent de couplage, à l'action d'une amine $HNR_aR'_a$ où R_a et R'_a sont définis comme précédemment, pour conduire au composé de formule (I/i), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_a , R'_a , A et R' sont tels que définis précédemment,

15 qui peut être soumis à un agent de thionation, comme le réactif de Lawesson par exemple, pour conduire au composé de formule (I/j), cas particulier des composés de formule (I) :



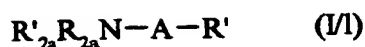
dans laquelle R_a , R'_a , A et R' sont définis comme précédemment,

20 * soit transformé, après l'action de chlorure de thionyle et d'un azidure, puis d'un acide, en composé de formule (I/k), cas particulier des composés de formule (I) :



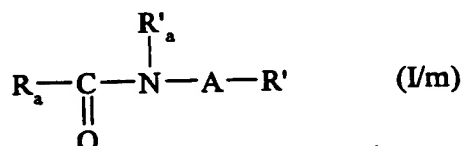
dans laquelle A et R' sont définis comme précédemment, sur lequel on condense :

— soit une ou deux molécules d'un composé de formule (XX) pour obtenir le composé de formule (I/l), cas particulier des composés de formule (I) :



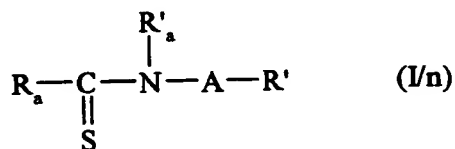
dans laquelle A et R' ont la même signification que précédemment et R'_{2a} et R_{2a} identiques ou différents, représentent un groupement R_a avec la condition suivante : R'_{2a} et R_{2a} ne peuvent représenter simultanément un atome d'hydrogène et ne peuvent former, avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique,

- soit un chlorure d'acyle ClCOR_a ou l'anhydride (mixte ou symétrique) correspondant pour lesquels R_a est tel que défini précédemment, pour conduire au composé de formule (I/m), cas particulier des composés de formule (I) :



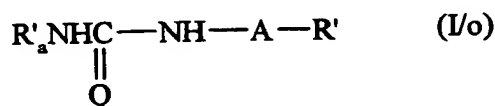
10 dans laquelle R_a, R'_a, A et R' sont définis comme précédemment,

que l'on peut soumettre à un agent de thionation tel que le réactif de Lawesson par exemple afin d'obtenir le composé de formule (I/n), cas particulier des composés de formule (I) :



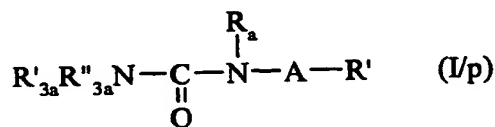
dans laquelle R_a, R'_a, A et R' sont définis comme précédemment,

- 15 - soit un composé de formule (XXI) pour conduire au composé de formule (I/o), cas particulier des composés de formule (I) :



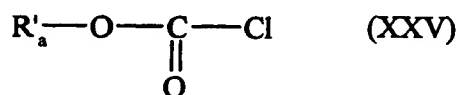
dans laquelle R'_a, Q, A et R' sont définis comme précédemment,

- 20 qui peut être soumis à l'action d'un composé de formule (XX) pour obtenir le composé de formule (I/p), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle Q, R_a, A et R' ont la même définition que précédemment et R'_{3a} et R''_{3a}, identiques ou différents, représentent un groupement R_a mais ne peuvent former de structure cyclique avec l'atome d'azote qui les porte,

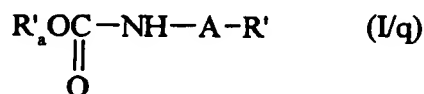
— soit un composé de formule (XXV) :



5

dans laquelle R'_a est tel que défini précédemment, ou son anhydride correspondant (R'_aOCO)₂O,

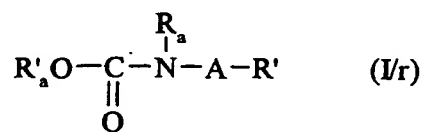
pour obtenir le composé de formule (I/q), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R'_a, A et R' sont définis comme précédemment,

10

qui peut être soumis à l'action d'un composé de formule (XX) et/ou à l'action d'un agent de thionation afin de conduire au composé de formule (I/r), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_a, R'_a, Q, A et R' sont définis comme précédemment,

15

• ou composé de formule (XXII) qui est soumis, dans des conditions de substitution nucléophile aromatique, à l'action d'une amine R_aR'_aNH dans laquelle R_a et R'_a sont tels que définis précédemment (R_a et R'_a peuvent entre autres former avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique tel que défini précédemment), pour conduire au composé de formule (I/s), cas particulier des composés de formule (I) :

20



dans laquelle R_a, R'_a, A et R' sont tels que définis précédemment, les composés de formule (I/o) pouvant par ailleurs être obtenus par amination directe du noyau aromatique A,

les composés (I/a) à (I/s) pouvant être purifiés selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation.

5 75. Procédé de préparation des composés de formule (I), selon la revendication 1, pour lesquels R représente un cycle de formule (VIII) tel que défini dans la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ les composés de formule (I/a) à (I/s), que l'on cyclise selon des procédés classiques décrits.

10 76. Composés de formule (XXII_A) selon la revendication 74, cas particulier des composés de formule (XXII) :

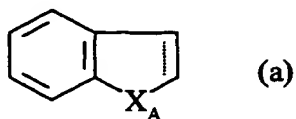


dans laquelle :

♦ Hal représente un atome d'halogène (fluor, chlore, brome, iode)

♦ A_A représente :

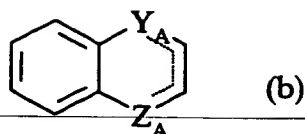
15 — un cycle de formule (a) :



dans laquelle X_A représente un atome de soufre, ou un groupement CH_q (où q vaut 0, 1 ou 2) ou NR₀ (dans lequel R₀ est tel que défini précédemment), et la représentation ... a la même signification que précédemment,

où l'atome d'halogène substitue le noyau benzénique et le groupement R'_A substitue le cycle à 5 chaînons,

20 — ou un cycle de formule (b) :



dans laquelle Y_A et Z_A , identiques ou différents représentent un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupement CH_q (où q vaut 0, 1 ou 2), et la représentation \dots a la même signification que précédemment,

- 5 où l'atome d'halogène substitue le noyau benzénique et le groupement R'_A substitue l'un ou l'autre des deux cycles,

les cycles de formule (a) ou (b) pouvant être substitués (en plus de l'atome d'halogène et du groupement R'_A) par un ou plusieurs groupements choisis parmi R_a , COR_a , $COOR_a$, $OCOR_a$ où R_a est tel que défini précédemment,

- 10 ♦ et R'_A représente un groupement $G-R'_A$ dans lequel G est tel que défini précédemment et R'_A

représente un groupement $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -N-C-R'_a \\ || \\ Q \end{array}$ ou $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -N-C-NR'_aR''_a \\ || \\ Q \end{array}$ où R_a , R'_a , R''_a et Q sont tels

que définis précédemment,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

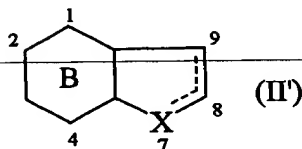
- 15 en tant qu'intermédiaires de synthèse mais également en tant que composés utiles pour le traitement des troubles liés au système mélatoninergique.

77. Compositions pharmaceutiques contenant les produits de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 73 et 76 ou un de leurs sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

20

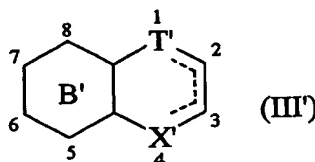
78. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 77 utiles pour le le traitement des troubles liés au système mélatoninergique.

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (II') :



- 5 dans laquelle B, X et la représentation sont tels que définis dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') :



dans laquelle B', X', T' et la représentation sont tels que définis dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

- 15 4. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (II') substitué en 5 par un groupement R tel que défini dans la revendication 1 et en 3 par un groupement R' tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

- 20 5. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') substitué en 7 par un groupement R tel que défini dans la revendication 1 et en 1 ou 2 par un groupement R' tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

- 25 6. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement de formule (V), leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.